

Institut für Chemie

Dissertation

Stereoselektive Synthese neuartiger 1,2-Dihydroisochinoline als Vorstufen für die Alkaloidsynthese

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie

eingereicht an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I

der Humboldt-Universität zu Berlin

Dipl.-Chem. Christoph Bender

geboren am 03. Mai 1974 in Prenzlau

Dekan: Prof. Dr. Christian Limberg

Gutachter: 1. Prof. Dr. Jürgen Liebscher
 2. PD Dr. Pablo Wessig
 3. Prof. Dr. Rainer Beckert (FSU Jena)

eingereicht: 2. September 2007

Datum der Promotion: 22. November 2007

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von Januar 2004 bis Februar 2007 unter der Anleitung von Prof. Dr. J. Liebscher am Institut für Organische Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin.

Es liegt mir nun sehr nahe, denjenigen Menschen zu danken, die es mir erst ermöglicht haben, diese Doktorarbeit anzufertigen und maßgeblich zum Gelingen beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei **Herrn Prof. Dr. J. Liebscher** für die Betreuung meiner Doktorarbeit, die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes, sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit sowie für die Anregungen und die Bereitschaft zur Diskussion der Ergebnisse und Probleme. Die intensive Betreuung und Unterstützung halfen sehr, die vorliegende Arbeit zu vollenden.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei allen ehemaligen und derzeitigen Mitgliedern der Arbeitsgruppe **Liebscher**, die mich in angenehmer Arbeitsatmosphäre und mit moralischer Unterstützung durch den Laboralltag begleitet haben. Namentlich seien besonders **Dr. Hans-Jürgen Hamann, Dr. Joachim Leistner, Dr. Michael Pätz, Karola Brosche** und **Bärbel Brauer** erwähnt. Besonders bedanken möchte ich mich bei **Sebastian Karsten** und **Haiko Blumenthal** für die sehr gute Zusammenarbeit während der gesamten Laborzeit.

Dr. J. Leistner und **Dr. H.-J. Hamann** danke ich des weiteren für die Durchführung zahlreicher HPLC-Untersuchungen.

Herrn Dipl.-Chem. **Christian Fuchs** danke ich für die Beiträge im Zusammenhang mit seiner Diplomarbeit. Frau **Sara Hentschel** und Herrn **Sebastian Karsten** danke ich für ihre experimentellen Beiträge im Rahmen ihrer Forschungspraktika.

Des weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilungen der Humboldt-Universität für die Anfertigung von Röntgenstrukturanalysen sowie für die Aufnahme von NMR-Spektren, Elementaranalysen und Massenspektren bedanken.

Meinen Eltern danke ich für das Vertrauen und für ihre liebevolle und auch finanzielle Unterstützung während meines gesamten Studiums, ohne die meine Arbeit und Ausbildung kaum möglich gewesen wäre. Danke für Alles. Nur durch Euch bin ich so, wie ich bin.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Frau **Alexandra Stege**, die mich durch ihre Geduld, ihre Ermutigungen und den steten Glauben an mich und meine Fähigkeiten durch so mnache schwere Zeit hindurch gelotst hat. Ohne Dich hätte ich es nicht zu diesen besonderen Punkt meines Lebens geschafft.

*Im Lichte bereits erlangter Erkenntnis
erscheint das glücklich Erreichte
fast wie selbstverständlich.*

Albert Einstein

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	5
1.1 ALKALOIDE.....	5
1.2 DIE REISSERT-REAKTION UND ARTVERWANDTE REAKTIONEN.....	10
1.2.1 SYNTHES MIT CHIRALEN AUXILIAREN	11
1.2.2 DIE KATALYTISCHE VARIANTE.....	21
1.2.2.1 KLASSISCH-METALLKATALYSIERTE REAKTIONEN	21
1.2.2.2 REAKTIONEN UNTER ORGANOKATALYSE.....	25
1.3 PROBLEMSTELLUNG.....	31
2. ALLGEMEINER TEIL.....	33
2.1 MENTHYLCHLOROFORMIAT ALS CHIRALES AUXILIAR	33
2.1.1 REISSERT-REAKTIONEN AN UNSUBSTITUIERTEN UND SUBSTITUIERTEN HETEROCYCLEN	33
2.1.2 ALKYLIERUNG DER REISSERT-PRODUKTE	39
2.1.3 FOLGEREAKTIONEN AN REISSERT-VERBINDUNGEN	42
2.1.4 CYCLISIERUNGSREAKTIONEN	45
2.1.4.1 INTRAMOLEKULARE MANNICH-REAKTION ^[183]	45
2.1.4.2 HALOCYCLISIERUNGEN AN ALKYLIIERTEN REISSERT-VERBINDUNGEN ^[183] ..	46
2.1.4.3 HALOCYCLISIERUNGEN MIT REISSERTFOLGEVERBINDUNGEN	48
2.1.4.4 CYCLISIERUNGEN MIT GRIGNARD-REAGENZIEN	49
2.1.5 REAKTIONEN VON <i>N</i> -(1 <i>R</i>)-MENTHYLOXYCARBONYLISOCHINOLINIUM- SALZEN MIT ELEKTRONENREICHEN AROMATEN.....	51
2.1.6 REAKTIONEN VON <i>N</i> -(1 <i>R</i>)-MENTHYLOXYCARBONYLISOCHINOLINIUM- SALZEN MIT METALLORGANISCHEN VERBINDUNGEN.....	55
2.1.7 SUZUKI REAKTIONEN AN REISSERTANALOGEN PRODUKTEN.....	59
2.1.8 FOLGEREAKTIONEN UND ABSPALTUNG DES AUXILIARS.....	62
2.2 AMINOSÄUREFLUORIDE ALS CHIRALES AUXILIAR.....	67
2.2.1 REAKTIONEN VON <i>N</i> - α -AMINOACYLISOCHINOLINIUMSALZEN MIT ELEKTRONENREICHEN AROMATEN	67
2.2.2 REAKTIONEN VON <i>N</i> - α -AMINOACYLISOCHINOLINIUMSALZEN MIT METALLORGANISCHEN VERBINDUNGEN	71

3. ZUSAMMENFASSUNG	73
4. EXPERIMENTELLER TEIL	78
4.1 ALLGEMEINE EXPERIMENTELLE BEDINGUNGEN.....	78
4.2 VERSUCHSVORSCHRIFTEN	80
5. LITERATURVERZEICHNIS	132
6. ANHANG	149

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Alk	Alkyl
Äq.	Äquivalent(e)
Ar	Aryl
Aux	Auxiliar
BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bzw.	beziehungsweise
Cbz, Z	Carboxybenzyl
DCM	Dichlormethan
de	Diastereomerenüberschuß
DMF	Dimethylformamid
DV	Diastereomerenverhältnis
ee	Enantiomerenüberschuß
EI	Elektronenstoß-Ionisation, electron impact ionization
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EV	Enantiomerenverhältnis
Fmoc	(Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl
h	Stunde(n)
Hal	Halogen
HPLC	High Performance Liquid Chromatographie
HRMS	High Resolution Mass Spektroskopie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit	Literatur
M	Metall
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute(n)
NMR	Kernmagnetische Resonanz-Spektroskopie
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
NOESY	zweidimensionale Kern-Overhauser-Spektroskopie
Nu	Nucleophil
PG	Protection Group, Schutzgruppe
Ph	Phenyl
ppm	parts per million

R	organischer Rest
R*	chiraler Rest
R _f	Retentionsfaktor
RP	Reversed Phase
RT	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatographie / säulenchromatographisch
SEGPPOS	4,4'-Bi-(1,3-benzodioxol-5,5'-diyl)bis(diphenylphosphin)
T	Temperatur
Tab.	Tabelle
TBAT	Tetrabutylammoniumdifluorotriphenylsilikat
TBS, TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Triflat, Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
TMSI	Trimethylsilyljodid
Tos	Tosylat, 4-Toluensulfonat
u.a.	und andere / unter anderem
v. Chr.	vor Christi Geburt

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Alkaloide

Alkaloide sind organische, stickstoffhaltige und meist (das Alkaloid des Pfeffers Piperin zum Beispiel ist nicht basisch) alkalische – daher auch der Name – natürlich vorkommende Verbindungen. Der Name geht auf den Apotheker *C. F. W. Meissner* zurück, der den Begriff 1819 einführte. Chemisch ist diese Stoffgruppe nicht einheitlich definiert. Sie enthalten ein oder mehrere meist heterozyklisch eingebaute Stickstoffatome, haben allerdings kein charakteristisches Strukturelement. Die Stickstoff-Atome entstammen überwiegend Aminosäuren. Die Einteilung in der Literatur ist nicht einheitlich, man findet hauptsächlich Einteilungen nach ihrer Herkunft (*Amaryllidaceen*-, *China*-, *Coca*-, *Curare*-, *Erythrina*-, Kaktus-, *Rauwolfia*-, Mutterkorn-, Opium-, Salamander-Alkaloide u.a.), nach ihren herausragenden Strukturmerkmalen (Aporphin-, Cinolin-, Berberin-, Carbolin-, Diterpen-, Indol-, Isochinolin-, Morphin-, Peptid-, Steroid-, Terpen-, Tropan-Alkaloide), nach ihrer Biogenese (Ornithin-abgeleitete Alkaloide oder Lysin-abgeleitete Alkaloide) oder nach ihrer pharmakologischen Wirkung (Halluzinogene). Die Namen der Alkaloide leiten sich oft von den Naturprodukten ab (Tropan = Stammbase des Atropins und des Cocains) oder von der Pflanze, in der die Alkaloide vorkommen (Solanin, Vincamin), manchmal auch von ihren physiologischen Eigenschaften, wie z.B. Morphin (griech.: Morpheus = Gott des Schlafes) und Emetin (Emetikum = Brechmittel).^[1, 2, 3, 4, 5, 6]

Zahlreiche Alkaloide sind pharmakologisch außerordentlich wirksam und werden in Form von Extrakten oder Tinkturen bzw. als formulierte Reinsubstanzen als Arzneimittel eingesetzt. Dazu zählen beispielsweise Analgetika (Morphin), Spasmolytika (Papaverin), Lokalanästhetika (Cocain), Muskel-Relaxantien (Curare-Alkaloide), Antihypertonika (*Rauwolfia*-Alkaloide – verwendet bei der Therapie von Schlangenbissen und fiebrigen Erkrankungen – z.B. Yohimbin oder Reserpilin) oder Zytostatika (*Catharanthus*-Alkaloide).^[7, 8] Galantamin ist ein kräftiges Analgeticum sowie ein Cholinesterase-Inhibitor. Galantamin wurde 1996 in Japan zur Therapie der Alzheimer-Krankheit zugelassen, in den USA befindet es sich in fortgeschrittener klinischer Entwicklung. In Europa wurde Galantamin für die Behandlung leichter Formen der Alzheimer-Krankheit zugelassen.^[9, 10, 11, 12, 13, 14] Der Arzneistoff Praziquantel (Abb. 1) wird als Racemat bei Bandwurmbefall sowie als Bilharziosemittel eingesetzt.^[15] Alkaloide dienen darüber hinaus als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer synthetischer Arzneimittel. Nachfolgend sind einige der schon erwähnten Alkaloide aufgeführt.

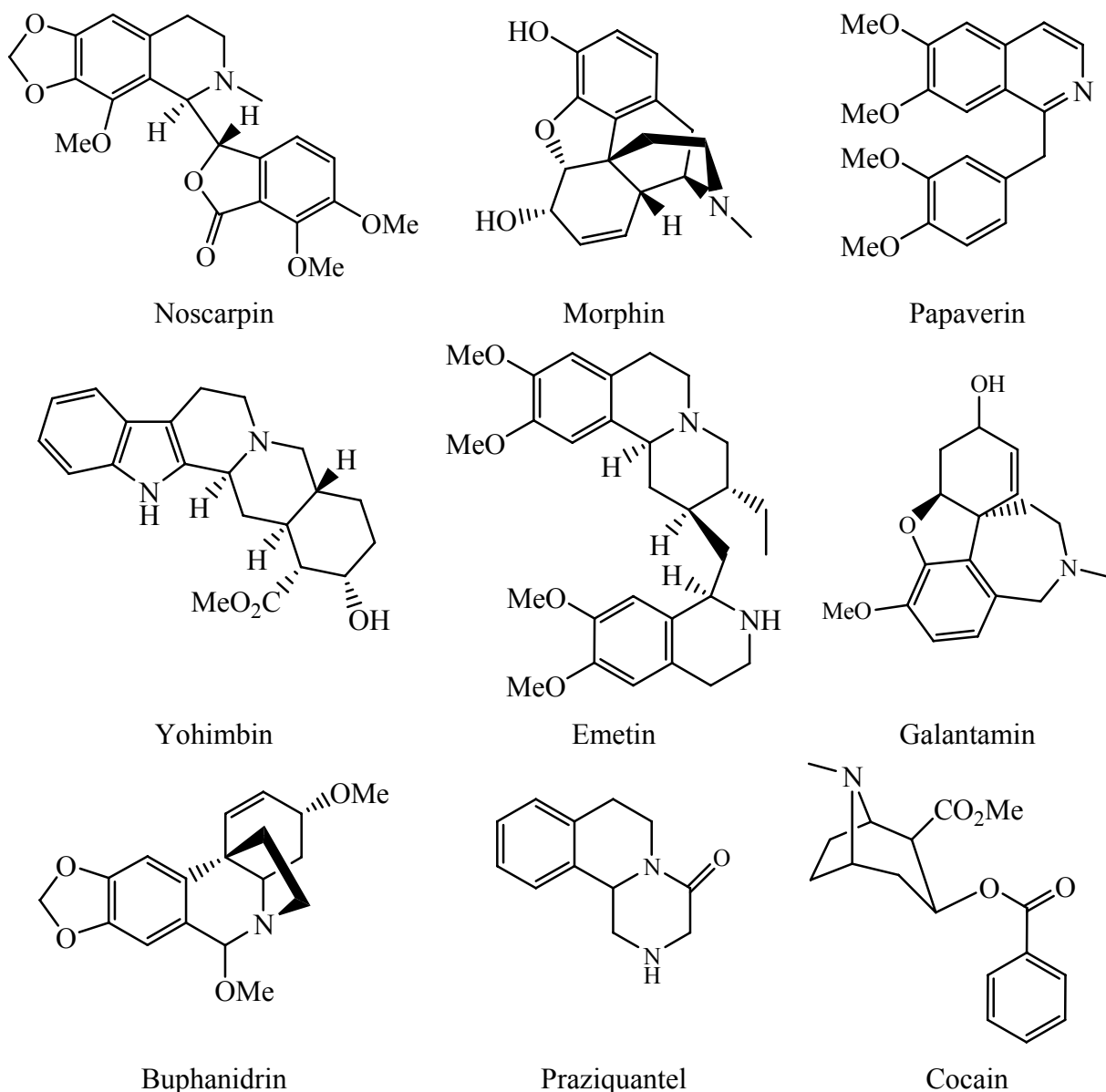


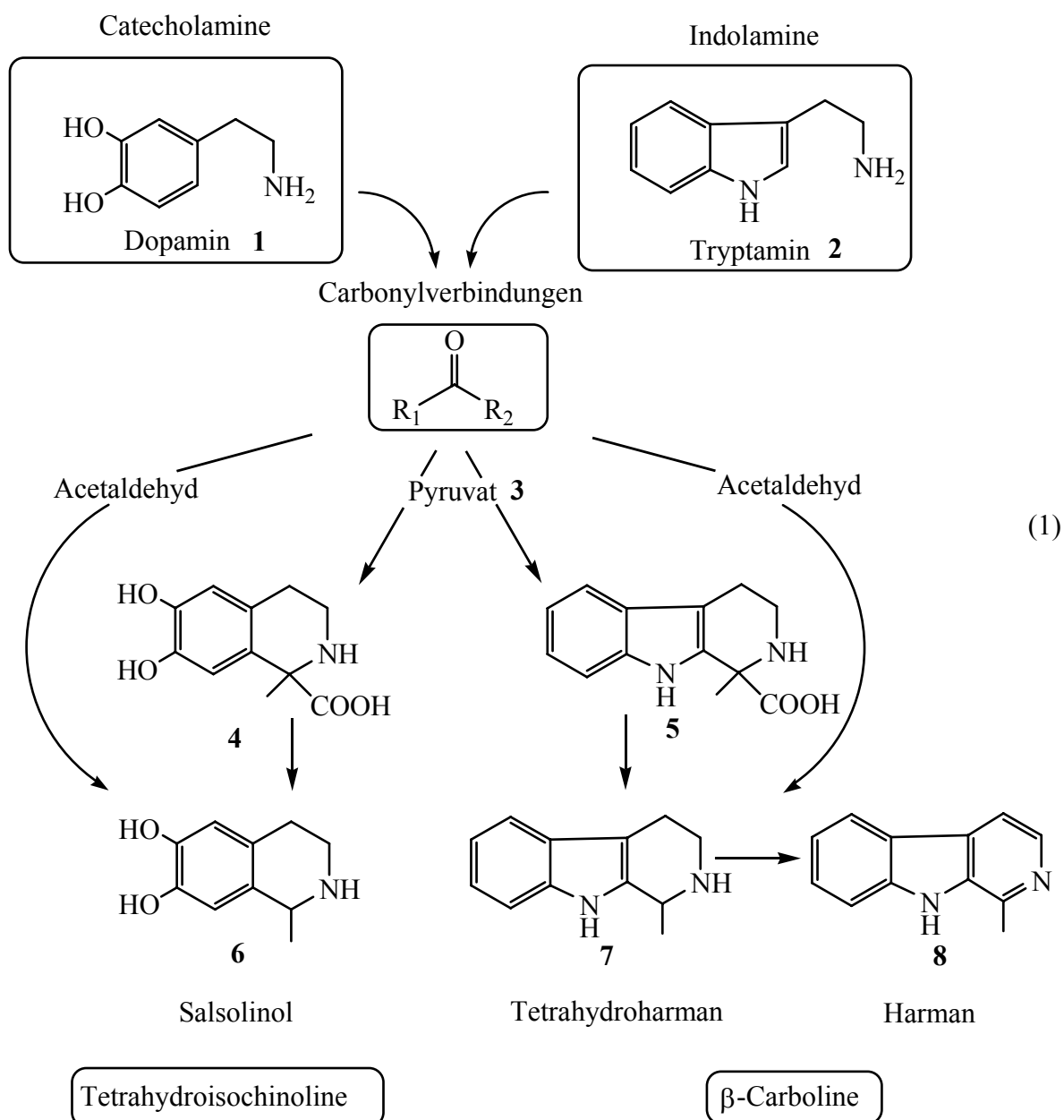
Abb. 1: Übersicht über einige Alkaloide

Der Einsatz von Alkaloide als chirales Auxiliar in der asymmetrischen Synthese ist eine weitere Verwendungsmöglichkeit. Es wurden bisher u.a. asymmetrische Hydrierungen,^[16, 17, 18, 19] asymmetrische katalytische Oxidationen bzw. Bishydroxylierungen,^[20, 21, 22] Fluoridierungen^[23] und Alkylierungen^[24] untersucht. Des weiteren sind Alkaloide oder deren Derivate erfolgreich als Teil von chiralen Trägermaterialien in der HPLC getestet worden.^[25, 26]

Alkaloide sind vor allem in höheren Pflanzen enthalten. Besonders alkaloidreich sind Vertreter der Familien *Apocynaceae* (ca. 800 Alkaloide), *Rutaceae*, *Papaveraceae*, *Solanaceae* und *Euphorbiaceae*. Heterocyclische Alkaloide wurden auch vereinzelt in Tieren gefunden, so in Salamandern (Salamander-Alkaloide), Kröten (Indolylalkylamine) oder Fischen (Tetrodotoxin).^[27]

Zu den Alkaloiden der Säugetiere gehören substituierte Isochinoline und β -Carboline. Sie werden *in vivo* durch Reaktion von Carbonylverbindungen mit biogenen Aminen (Catecholamine, Indolamine) gebildet.

Die Isochinolin-Alkaloide^[28, 29] leiten sich von Dopamin **1** ab, welches biosynthetisch aus *L*-Tyrosin entsteht. Die biochemische Cyclisierung von Dopamin mit Pyruvat **3** ähnelt der *Pictet-Sprengler-Reaktion*^[30] und führt zum Isochinolin-Grundgerüst. Die anschließende Decarboxylierung liefert Salsolinol **6**. Analog werden die Indol-Alkaloide, die β -Carboline aufgebaut. Das notwendige Tryptamin **2** stammt aus *L*-Tryptophan. Die Cyclisierung bei der Umsetzung mit Pyruvat **3** ergibt das β -Carbolin-System, das durch anschließende Decarboxylierung Tetrahydroharman **7** und nach weiterer Oxidation Harman **8** liefert (1).^[31]



Wie in der Übersicht (Abb. 1) sehr gut zu erkennen ist, tragen viele der Alkaloide mit Isocholin- oder β -Carbolingrundgerüst ein Chiralitätszentrum in der 1-Position. Die molekulare Chiralität ist ein zentrales Prinzip der Natur. Chirale Verbindungen sind in außerordentlich vielen biologisch und pharmakologisch wirksamen Stoffen enthalten. Der gezielte Aufbau von enantiomerenreinen Strukturen, die ein essentielles Element biologisch aktiver Substanzen darstellen, gehört zu den interessanten Aufgabenstellungen der gegenwärtigen chemischer Forschung, da meist nur eines der beiden Enantiomere die gewünschte Wirkung zeigt. Bei zahlreichen Geruchsstoffen unterscheidet sich der Geruchseindruck hinsichtlich Intensität und Ausprägung. Auch bei Pharmazeutika treten solche Effekte auf. Bei einigen Betablockern wirkt das eine Enantiomer selektiv auf das Herz, das andere an den Zellmembranen des Auges.^[32] Chirale Moleküle treten in der Natur meist nur als ein Enantiomer auf – siehe Aminosäuren –, jedoch kommt es auch vor, daß z.B. Insekten in den Pheromonen beide Enantiomere bilden. Die Chiralität der von ihnen produzierten Pheromone spielt bei der selektiven Wirkung eine bemerkenswerte Rolle, sei es, daß nur ein Enantiomeres wirksam ist oder daß zum Wirkungseintritt ein bestimmtes Verhältnis zweier Enantiomere zueinander nötig ist, oder sei es, daß die Anwesenheit eines "falschen" Enantiomeren die Pheromon-Wirkung unterdrückt (z.B. bei sympatrischen, d.h. denselben Lebensraum bewohnenden Insekten).^[33] Eine große Zahl von Käferpheromonen ist chiral, meist trägt nur ein bestimmtes Enantiomer oder ein definiertes Verhältnis der optischen Antipoden die biologische Wirksamkeit. Prinzipiell können die anderen Stereoformen zur Wirksamkeit beitragen, synergistisch wirken, unwirksam sein oder als Inhibitor fungieren.

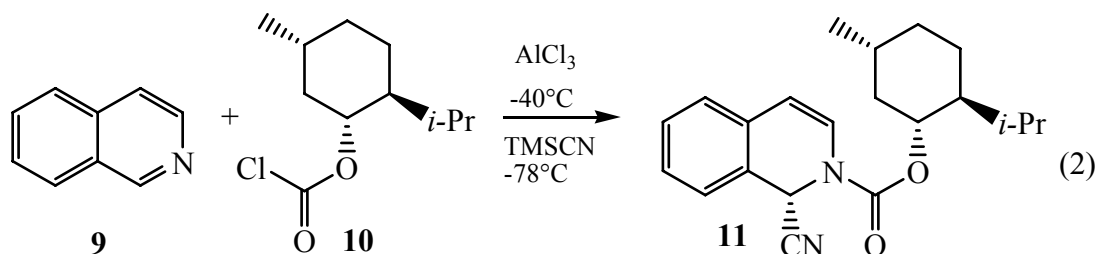
Die Synthesestrategien von N-Heterocyclen mit chiralen Ringatomen basieren entweder auf Ringschluß durch Bausteine,^[34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48] die schon die chirale Information enthalten, auf asymmetrischer Addition an die entsprechenden aromatischen Heterocyclen^[49, 50, 51, 52] oder durch Substitution an den ungesättigten Ringen.^[51, 52, 53, 54] Bei den letzteren beiden Strategien sind die auxiliarkontrollierte, stereoselektive Synthese und die asymmetrische Katalyse denkbar.

Die Natur beherrscht die asymmetrische Synthese nahezu perfekt. In der Zelle wirken im allgemeinen Enzyme als Katalysatoren. In wenigen Fällen wird die Biosynthese durch RNA-Moleküle katalysiert (sogenannte Ribozyme). Man kennt heute über 2000 verschiedene Enzyme. Die Wirkung dieser Biokatalysatoren ist sehr spezifisch. Das bezieht sich auf den Reaktionstyp (Wirkungsspezifität) und auf die Art der zu katalysierenden Verbindungen (Substratspezifität).

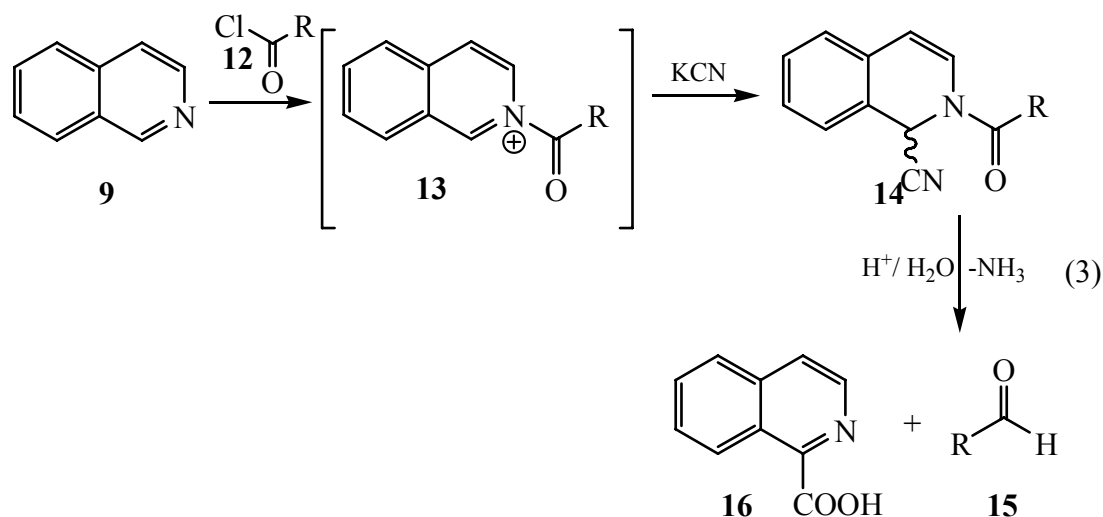
In der modernen präparativen und pharmazeutischen Chemie ist die asymmetrische Katalyse organischer Reaktionen von zentraler Bedeutung. Das Optimieren der Katalysatoren, um die perfekt zueinander passende Kombination von chiralem Ligand, Metallion und Substrat zu erzielen, läßt sich durch kombinatorische Methoden effektiver gestalten.^[55] Wenn allerdings der Katalysator keine ausreichende „chirale Diskriminierung“ liefert, steht man anschließend vor dem Problem der Enantiomerentrennung. Im Falle der auxiliarkontrollierten Erzeugung von neuen Stereozentren werden hingegen Diastereomere gebildet, die sich im allgemeinen leichter trennen lassen.

1.2 Die Reissert-Reaktion und artverwandte Reaktionen

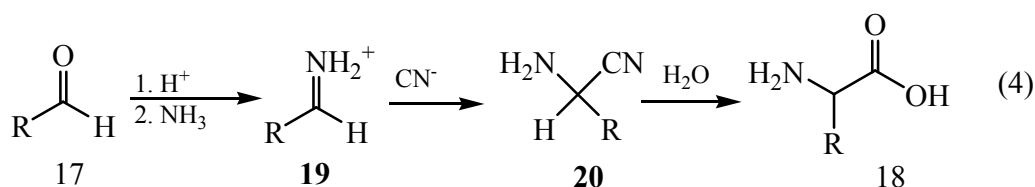
Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit einem in unserer Arbeitsgruppe entwickelten stereoselektiven Zugang zu 1-substituierten Dihydroisochinolin (2).^[52]



Prinzipiell liegt dieser Reaktion die *Reissert*-Reaktion (3) zugrunde, die am Anfang des vorigen Jahrhunderts entwickelt wurde und damals dazu diente Aldehyde darzustellen. Dabei wird Isochinolin **9** zuerst durch ein Säurechlorid **12** acyliert und das entstandene *N*-Acyloisochinoliniumsalz **13** durch Addition von Cyanid in das Nitril **14** überführt. Dieses wird durch dann sauer unter Rearomatisierung des Isochinolins hydrolysiert, wobei auch die Amidbindung gespalten wird. Über alles entsteht aus dem anfänglich eingesetzten Säurechlorid **12** der entsprechende Aldehyd **15** (3).

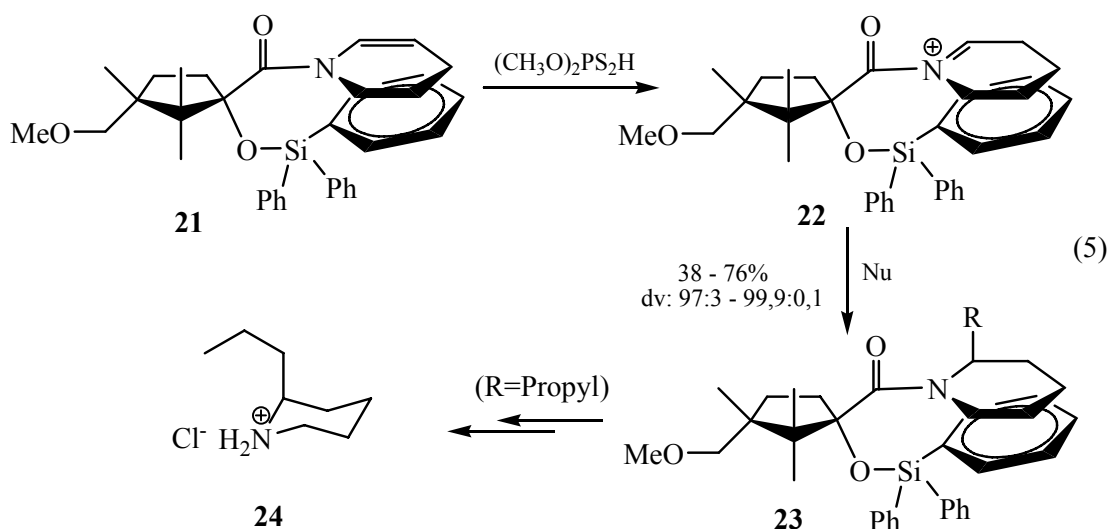


Im wesentlichen ähnelt diese Reaktion sehr stark dem zweiten Schritt der *Strecker*-Synthese^[56] von Aminosäuren (4), wo ebenfalls die Addition von Cyanid an ein Imin stattfindet. Deswegen soll in der nachfolgenden Übersicht zu stereoselektiven Additionen an C-N-Doppelbindungen außer der *Reissert*-Reaktion auch die *Strecker*-Synthese sowie Reaktionen mit anderen Nucleophilen als Cyanid mit einbezogen werden.



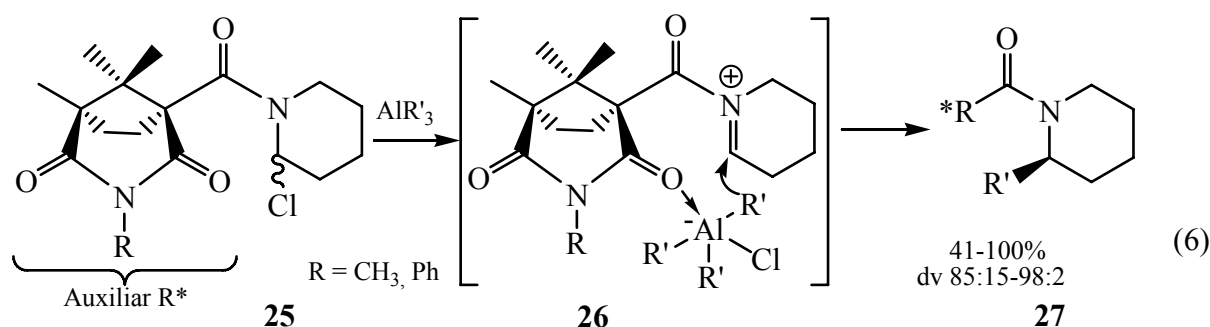
1.2.1 Synthese mit chiralen Auxiliaren

Iminiumsalze stellen sehr gute Vorläufer für substituierte Piperidine dar. Aufgrund ihres ausgeprägten elektrophilen Charakters sind sie hoch reaktiv gegenüber nucleophilen Verbindungen, wie z.B. elektronenreichen Aromaten oder Heteroaromaten, Enaminen, Enolen und Enolethern.^[57] Reaktionen von *N*-Acyliminiumsalzen mit C-Nucleophilen sind unter dem Begriff Amidoalkylierungen bzw. *Mannich*-Typ Reaktionen bekannt. Dieses Gebiet wird besonders intensiv seit etwa 1990 bearbeitet. So diskutieren *Speckamp et al.*^[58] in einem Übersichtsartikel über 400 Publikationen, die im Zeitraum von 1992 bis 2000 zu diesem Thema erschienen sind. Eine zentrale Rolle spielen dabei die Umsetzungen mit cyclischen Iminiumsalzen. *Wanner* und Mitarbeiter benutzten 1991^[59] bei der Synthese des Alkaloids *S*-(+)-Coniin **24** eine asymmetrische α -Amidoalkylierung. Coniin ist ein stark giftiges Alkaloid und wird von den Schleimhäuten und der intakten Haut rasch resorbiert. Es bewirkt zuerst Erregung der motorischen Nervenendigungen, dann Curare-artige Lähmung der quergestreiften Muskulatur. Der Tod erfolgt nach ca. 0,5–5 h bei vollem Bewußtsein durch Lähmung der Brustkorbmuskulatur – das Vergiftungsbild hat Plato bei Sokrates Tod 399 v. Chr. geschildert. Coniin ist ein sehr gebräuchliches synthetisches Target für den Test von neuartigen Piperidinsynthesen.^[60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67] Das Auxiliar wurde ausgehend von (-)-Camphansäure^[68] synthetisiert. Als Nucleophile wurden verschiedene Silylenolether und zinnorganische Verbindungen eingesetzt (5).



Die Stereodiversität beruht auf der Abschirmung der unteren Seite des aus einem Enamin **21** mit Hilfe von O,O-Dimethyldithiophosphorsäure generierten Iminiumsalzes **22** durch die Phenylreste der Silylschutzgruppe. Mittels dieses Syntheseweges lassen sich substituierte Piperidine **23** stereoselektiv in moderaten bis guten Ausbeuten mit sehr guten bis exzellenten Diastereoselektivitäten darstellen. Allerdings ist die Synthese des Auxiliars sehr aufwendig und erfolgt über 5 Stufen.^[68]

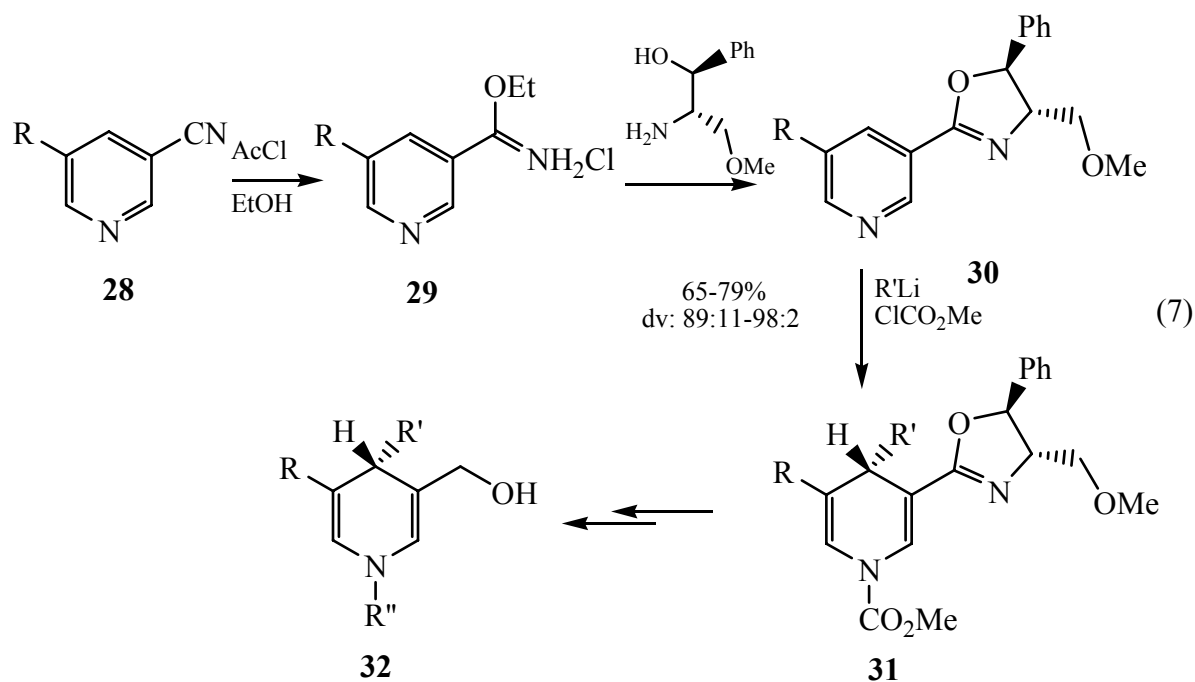
Ein weiteres Auxiliar mit einem ähnlichen Grundkörper entwickelte diese Arbeitsgruppe Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts.^[69] Auch hier bedienten sie sich einer Auxiliartechnik zur Synthese von optisch aktiven Piperidinen **27** (6). Sie beruht auf dem Einsatz von *N*-Acyliminiumionen **26**, die einen von Camphersäureimid abgeleiteten Acylrest tragen. Deren Generierung geschah durch Chloridabspaltung aus dem *N*-Acyl- α -chloramin **25**. Die intramolekulare Addition des Nucleophils erfolgte in Form einer Aluminium-organischen Verbindung **26** durch Vorkomplexierung mit einem Imidcarbonyl-O-atom.



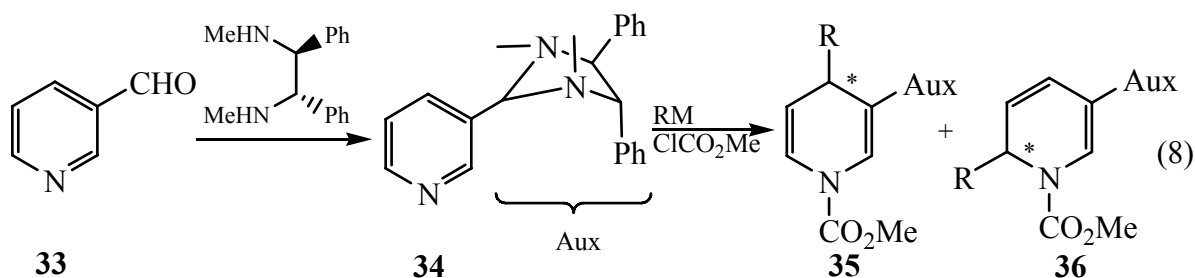
Weitere Untersuchungen zeigten,^[70, 71, 72, 73, 74] daß das Auxiliar C(O)R* als Säurechlorid direkt mit Iminen zum Iminiumsalz umgesetzt werden kann. So läßt sich die Bandbreite der einsetzbaren Nucleophile beträchtlich erweitern. Im wesentlichen werden Metallorganyle wie *Grignard*-Verbindungen, Zinkorganyle oder auch aluminiumorganischer Verbindungen eingesetzt. Auch bei dieser Synthese ist die Darstellung des Auxiliars ausgehend von Camphersäureanhydrid über 6 Stufen sehr aufwendig.

Meyers et al. berichteten über chirale 3-Oxazolinyipyridine **30**, wobei in diesem Fall das Auxiliar direkt am Pyridinring **29** aufgebaut wird. Träger der chiralen Information ist hier ein Aminoalkohol. Ziel der Synthese war ein NADH-Mimetikum **32** ($\text{R}=\text{H}$, CO_2Et , CONMe_2 ; $\text{R}'=\text{Me}$; $\text{R}''=\text{H}$) welches als chirales Reduktionsmittel eingesetzt werden sollte.^[75] Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Synthese von Nifedipin-Analoga **32** ($\text{R}=\text{CO}_2\text{Me}$; $\text{R}'=\text{Ph}$; $\text{R}''=\text{H}$, Alk) (7).^[76] Nifedipin wurde 1968 von der Bayer AG (Adalat®, Bayer Vital) patentiert und ist als Generikum zur Dauerbehandlung der coronaren Herzkrankheit im Handel. Nifedipin kann auch als

Wehenhemmer eingesetzt werden. Mehrere Untersuchungen haben Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Mittel im Vergleich mit anderen Wehenhemmern, wie β 2-Sympathomimetika und Prostaglandinantagonisten bestätigt. Bei bestehendem *Hypertonus* oder *Diabetes mellitus* besitzen die Calciumantagonisten Vorteile gegenüber den β 2-Sympathomimetika. Sie haben seltenere und weniger schwere Nebenwirkungen als diese.^[77]

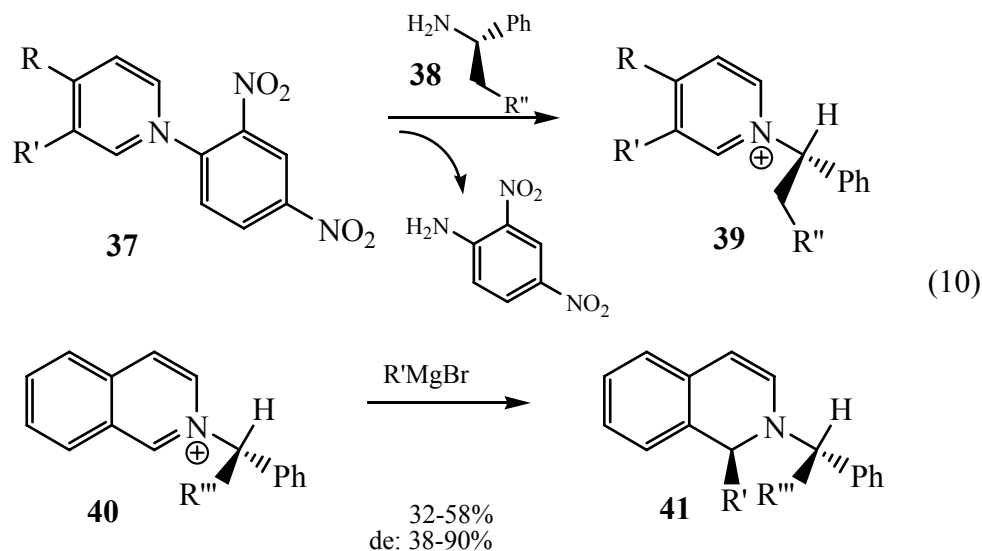


Aufbauend auf diesen Ergebnissen modifizierten *Mangeny et al.*^[78, 79, 80] den Ansatz dahingehend, daß nun formal das Oxazolin gegen ein Imidazolidin **34**, ein cyclisches Aminoal ausgetauscht wurde. (8) Als Nucleophile werden hauptsächlich Cuprate eingesetzt, die bewirken, daß die Addition fast ausschließlich in 1,4-Orientierung stattfindet. Beim Einsatz von *Grignard*-Verbindungen erhält man hingegen das 1,6-Addukt als Hauptprodukt.



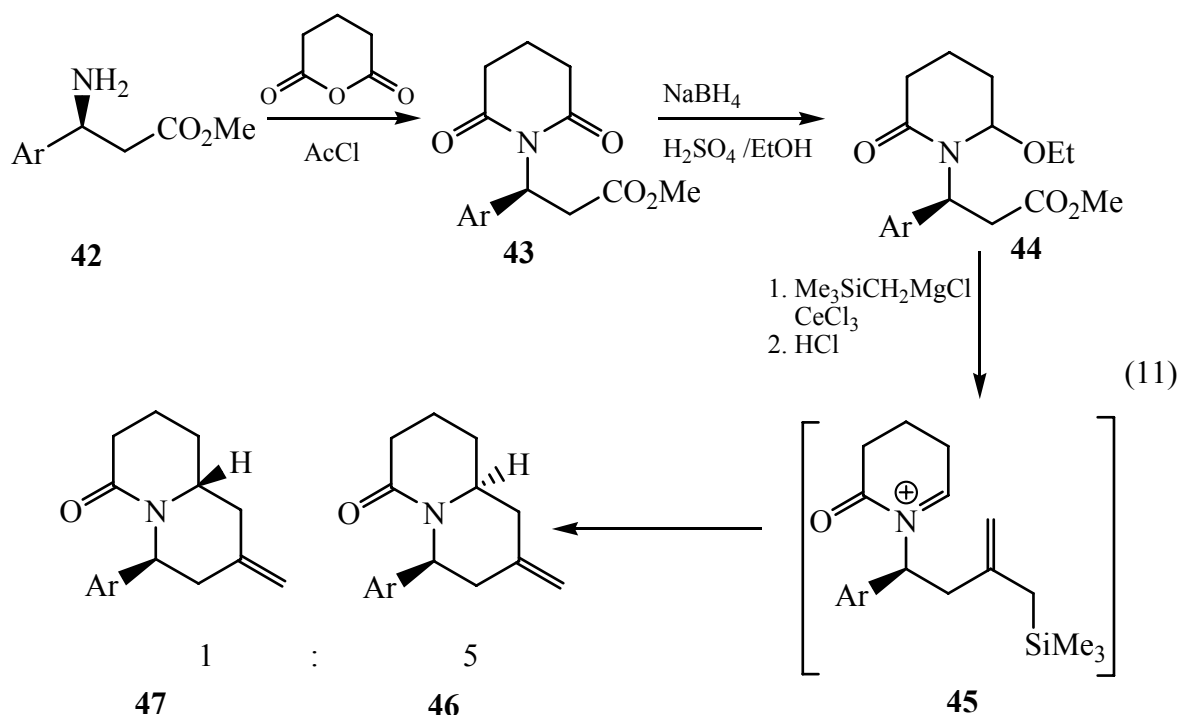
1,4 Addukt: 70-100%, de: 32-95%

Marazano und Mitarbeiter legten ihren Forschungen^[81, 82, 83] eine andere Reaktion zugrunde. Ausgehend von den Untersuchungen von Zincke,^[84, 85, 86] der herausgefunden hat, daß *N*-(2,4-Dinitrophenyl)-pyridiniumsalze **37** bei der Umsetzung mit Aminen neue Iminiumsalze geben, setzten sie als Amine chirale Vertreter **38** ($R''=H$, Alk) und insbesondere chirale Aminoalkohole ($R''=OH$) ein und stellten so neuartige Isochinoliniumsalze **40** ($R=R'=(CH_3)_3$) dar. Diese wurden dann mit verschiedenen Aryl- und Alkylgrignardverbindungen zu Dihydroisochinolin **41** umgesetzt (10).

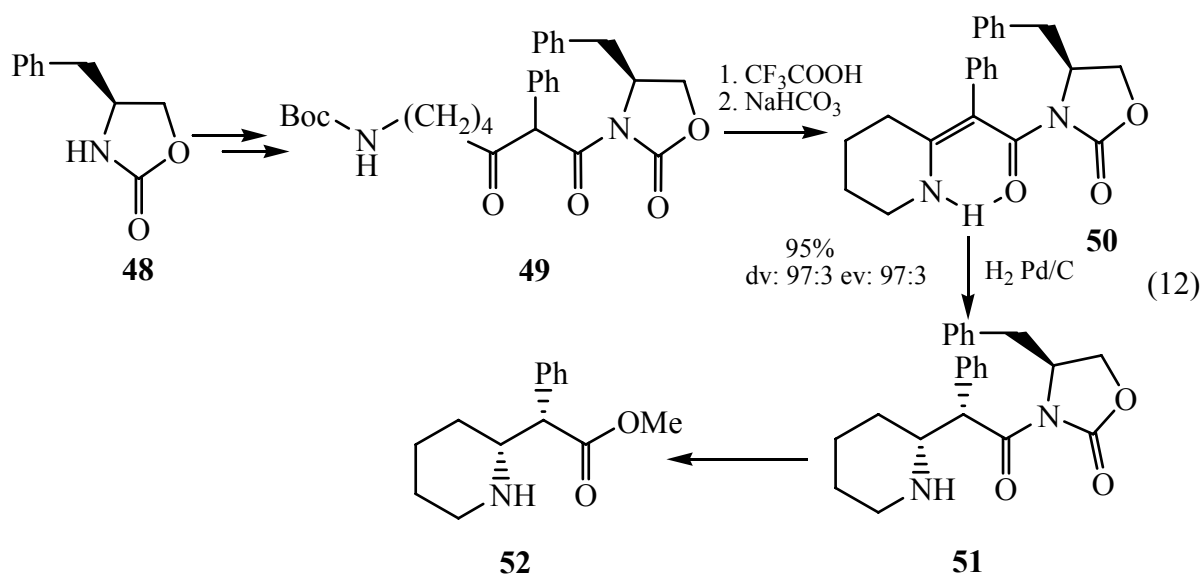


Werden nicht die Aminoalkohole, sondern die entsprechenden nicht funktionalisierten Amine für die Isochinoliniumsalzbildung eingesetzt, gehen die Stereomerenüberschüsse bei der nachfolgenden Addition stark zurück und bleiben im Durchschnitt unter 50%.

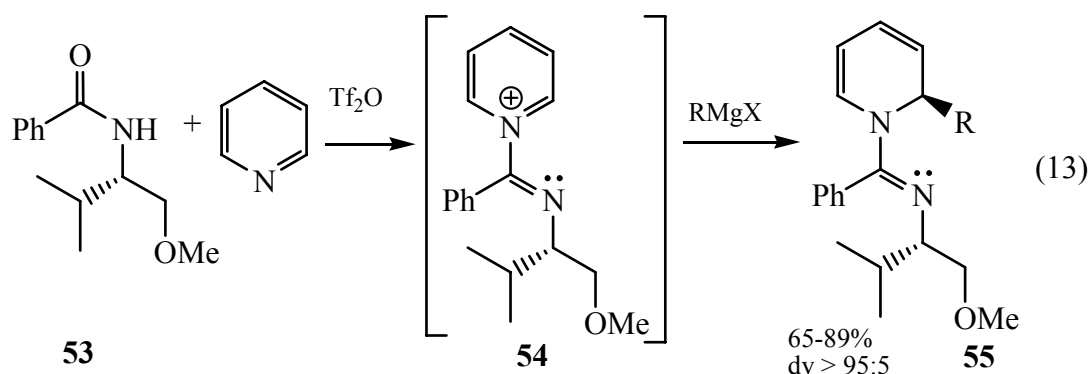
Gelas-Mialhe et al. berichteten über einen Zugang zu stereoselektiv substituierten Piperidinen^[87, 88, 89, 90] durch intramolekulare Cyclisierung von *N*-Acyliminiumionen **45**, die mit einer Allylsilylseitenkette substituiert sind. Dieser stellt eine hervorragende Route zu Chinolizidinalkaloiden dar. Sie konnten so eine Reihe von Vertretern dieser Naturstoffklasse stereoselektiv darstellen. Die Träger der chiralen Information sind in diesem Fall β -Aminosäuren **42**, die mit Glutarsäureanhydrid zu den entsprechenden Imiden **43** umgesetzt werden. Die Imide werden zu den Ethoxylactamen **44** reduziert und mit einem Cer-Reagenz,^[91, 92] welches man aus Cer(III)-chlorid und Trimethylsilylmethylmagnesiumchlorid erhält, versetzt. Nach anschließender saurer Hydrolyse erhält man die Methylenchinolizidine **46** und **47** in guter Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis von 5:1 (11). Die Diastereomere lassen sich chromatographisch trennen. Ein anderer Zugang zu Chinolizidin-Analoga besteht in der Reaktion von (*S*)-2-(2-Hydroxy-propyl)allyltrimethylsilan mit Glutarimid unter *Mitsunobu*-Bedingungen. Die Stereoselektivitäten lassen hier aber doch zu wünschen übrig (7:3).



Die Gruppe um *Prashad* benutzte für die Synthese von (2*S*, 2'*R*)-*erythro*-Methylphenidat **52**, welches in Form des (±)-*threo*-Isomers als Ritalin® bei der Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom ADHS bei Kindern eingesetzt wird, das Evans-Auxiliar **48** zur Generierung des Stereozentrums (12).^[93, 94, 95, 96] Es wird hierbei zuerst die Schutzgruppe vom Amin **49** abgespalten und dann intramolekular eine Cyclisierung zum Enamin **50** eingeleitet. Die nachfolgende Hydrierung liefert das Amin **51** in exzellenten Ausbeuten und Selektivitäten. Methanolyse mit Lanthan(III)iodid liefert das Methylphenidat **52**.

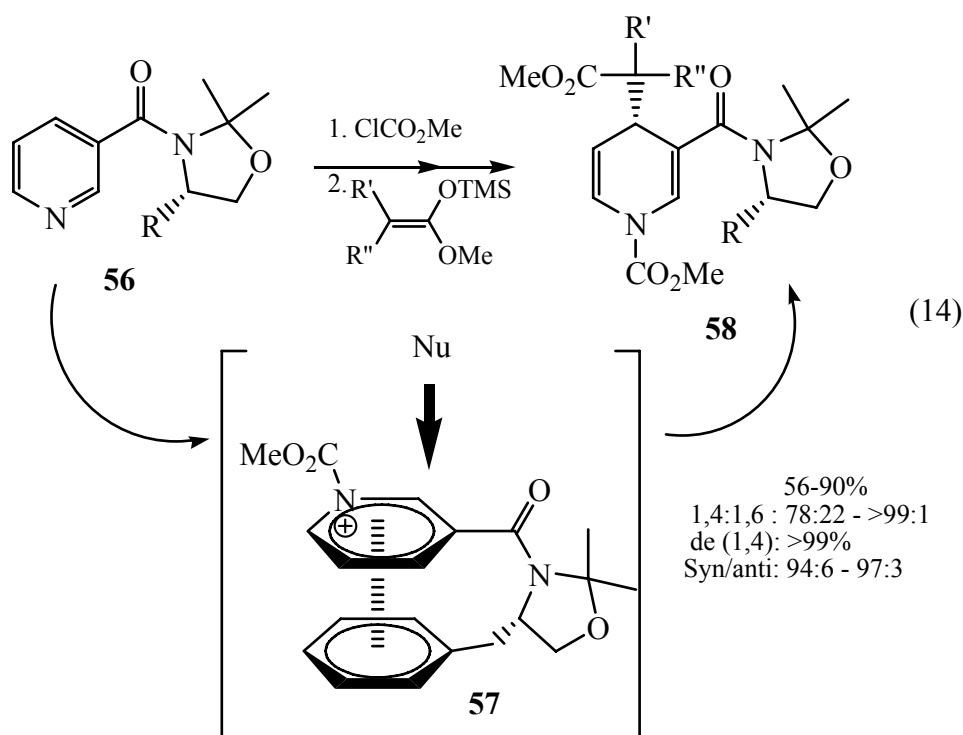


Charett *et al.*^[97] griffen den Gedanken der chiralen Aminoalkohole auch auf und setzten diese als *N*-benzoyl geschützte Ether **53** ein. Bei Behandlung mit Trifluormethansulfonsäurehydrid und Pyridin erhält man die entsprechenden Imidate **54**, deren Konfiguration durch NOESY-Experimente als das *E*-Isomer bestimmt werden konnte. Diese ist für den nachfolgenden Angriff von Metallorganyleen von entscheidender Bedeutung, da so die Addition in die 2-Position dirigiert werden kann und 1,4-Addukte nur in sehr geringen Ausmaßen auftreten (weit unter 10%) (13).

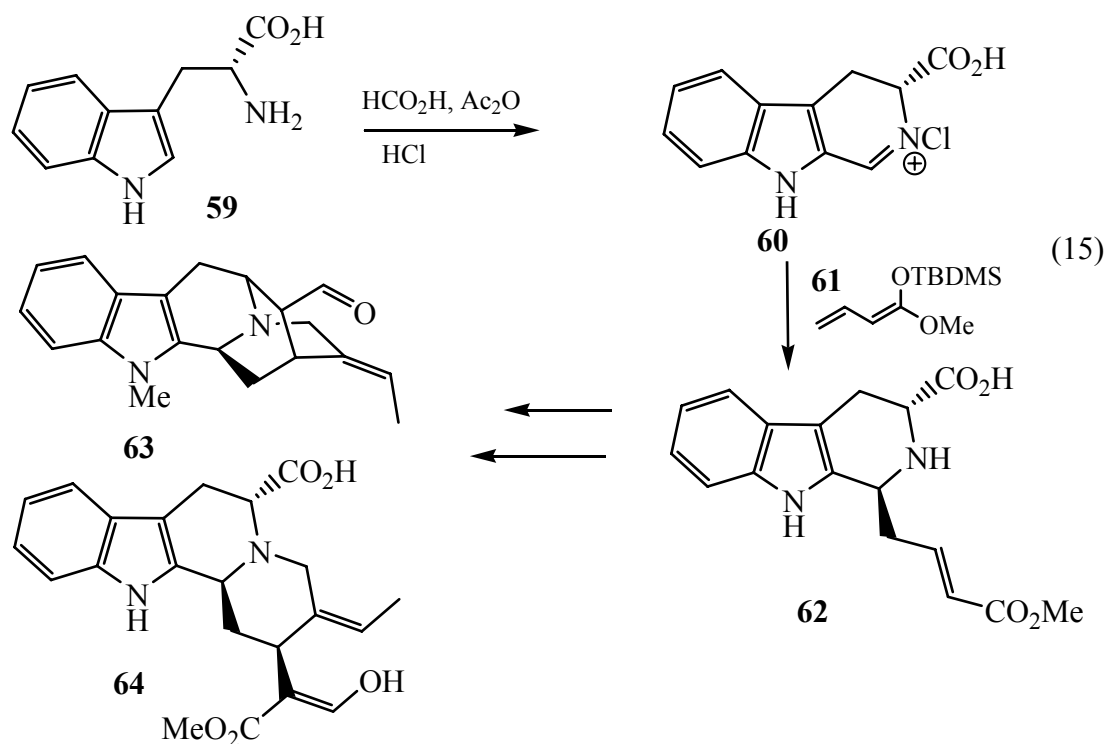


Generell ist hier der Einsatz verschiedenster Nucleophile denkbar, hauptsächlich wurden *Grignard*-Verbindungen und daraus abgeleitete Cuprate eingesetzt. Auch mit diesem Auxiliar konnte die stereoselektive Synthese von Coniin realisiert werden, in diesem Fall aber das andere Enantiomer (s.o. Wanner *et al.*).

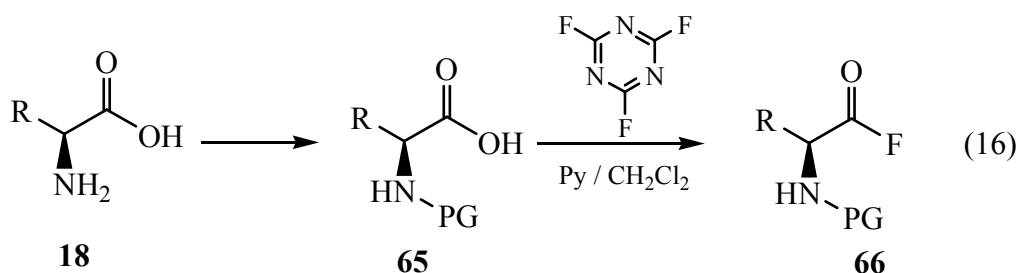
Von Aminosäuren abgeleitete Alkohole wurden von Yamada *et al.* als chirales Auxiliar benutzt die.^[98] Im Unterschied zu den Arbeiten vom Meyers kamen hier Nicotinamidderivate zum Einsatz^[99, 100, 101] **56** einsetzten. Als Rest R bewährte sich Benzyl am besten, da so eine Geometrie im Iminiumsalz **57** zustande kommt, wo die beiden Aromaten parallel zueinander liegen und face-to-face angeordnet sind, so daß der Angriff des Nucleophils von der unabgeschirmten Seite erfolgt (14).



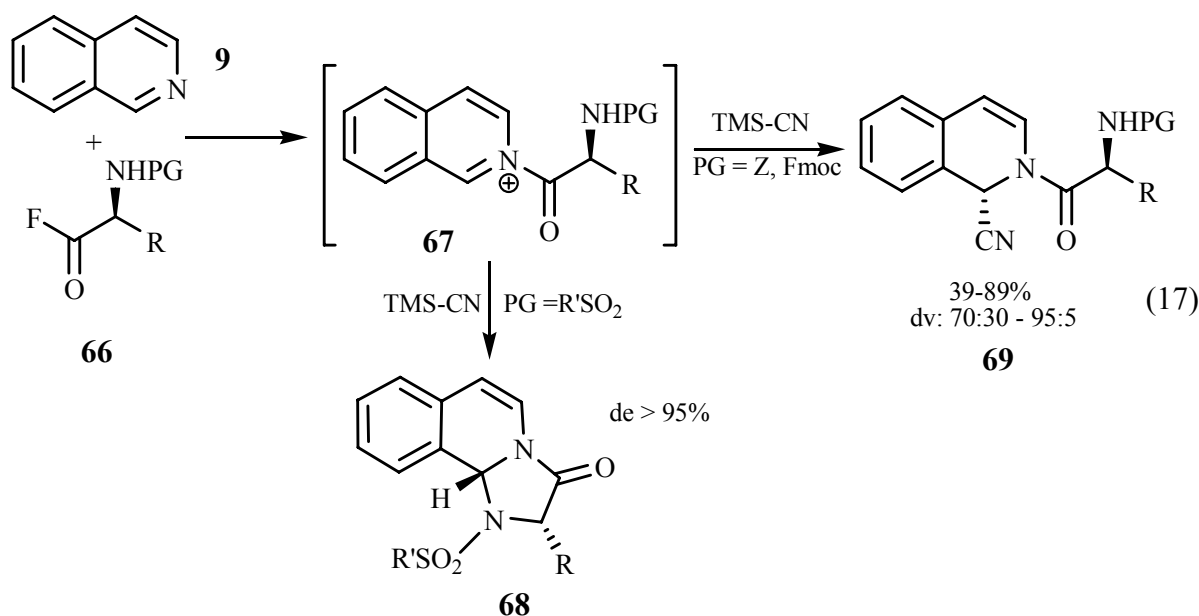
Martin et al. konnten bei der Totalsynthese von (+)-Geissoschizin **64** und (+)-*N*-Methylvellosimine **63** zeigen,^[102] daß basierend auf früheren Ergebnissen^[103] vinyloge *Mannich*-Reaktionen mit Iminiumionen sehr leistungsfähige Reaktionen in der Synthese von Naturstoffen sind. Das Dihydrocarbolin **60**, welches direkt aus D-Tryptophan **59** in einem Schritt zugänglich ist, wurde als Hydrochlorid (und damit faktisch als Iminiumsalz) mit dem Vinylketenacetal **61** umgesetzt und man erhielt das Additionsprodukt **62** als einziges Produkt. Die Carboxyleinheit an C-5 schirmt die Unterseite des Moleküls so ab, daß der Angriff des Nucleophils am C-3 nur noch von der *si*-Seite erfolgt. Nach weiteren Transformationsschritten konnten die o.g. Naturstoffe **63** und **64** erhalten werden (15). Sie zählen zur Familie der Sarpargin-Alkaloide, welche häufig aus der Wurzelrinde von *Rauwolfia nitida* isoliert und in der Naturheilkunde und traditionellen Medizin als Emetikum und Kathartikum verwendet wurden.^[104, 105, 106, 107]



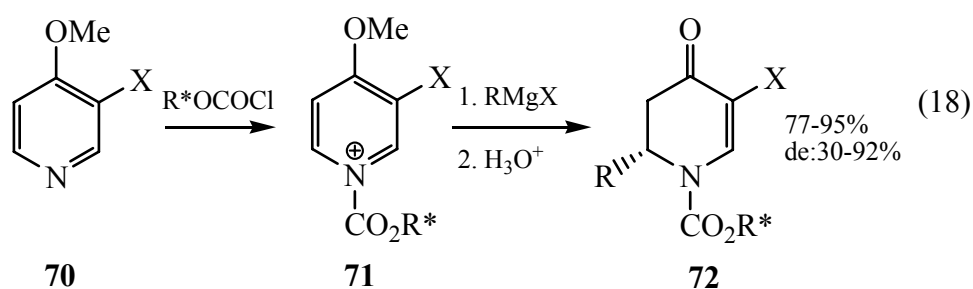
Da sich Aminosäuren bzw. deren Derivate als chirale Auxiliare bei der Einführung von Substituenten in Iminiumsalze bewährt haben (s.o.), wurde in unserer Arbeitsgruppe eine derartige Strategie zur Synthese von Alkaloidvorstufen verfolgt. Generell hat die Verwendung von Aminosäuren als Vertreter des *chiral pool of nature* in unserem Arbeitskreis eine lange Tradition.^[108, 109, 110, 111, 112, 113, 114] Es wurden hierbei erstmalig Aminosäurefluoride als Acylierungsmittel für die *Reissert*-Reaktion verwendet.^[51, 52, 115] Aminosäurefluoride wurden von *Carpino et al.* in die Peptidsynthese eingeführt.^[116, 117, 118] Im Gegensatz zu den entsprechenden Chloriden bieten die Fluoride der Aminosäuren eine Reihe von Vorteilen. Am wichtigsten ist ihre geringe Racemisierungstendenz im Vergleich zu den Chloriden. Außerdem besitzen sie eine geringere Reaktivität, was zu einer besseren Selektivität der Umsetzungen führt. Die Aminosäurefluoride sind meistens stabile und gut handhabbare Feststoffe. Die Darstellung von Aminosäurefluoriden **66** gelingt ausgehend von ungeschützten Aminosäuren, über eine zweistufige Synthese (16). Zunächst wurden die entsprechende Aminosäuren **18** in bekannter Weise an der Aminogruppe geschützt. Die erhaltenen Produkte **65** wurden nach der Methode von *Carpino* unter Verwendung von Cyanurfluorid in nahezu quantitativen Ausbeuten in die entsprechenden Säurefluoride **66** überführt.



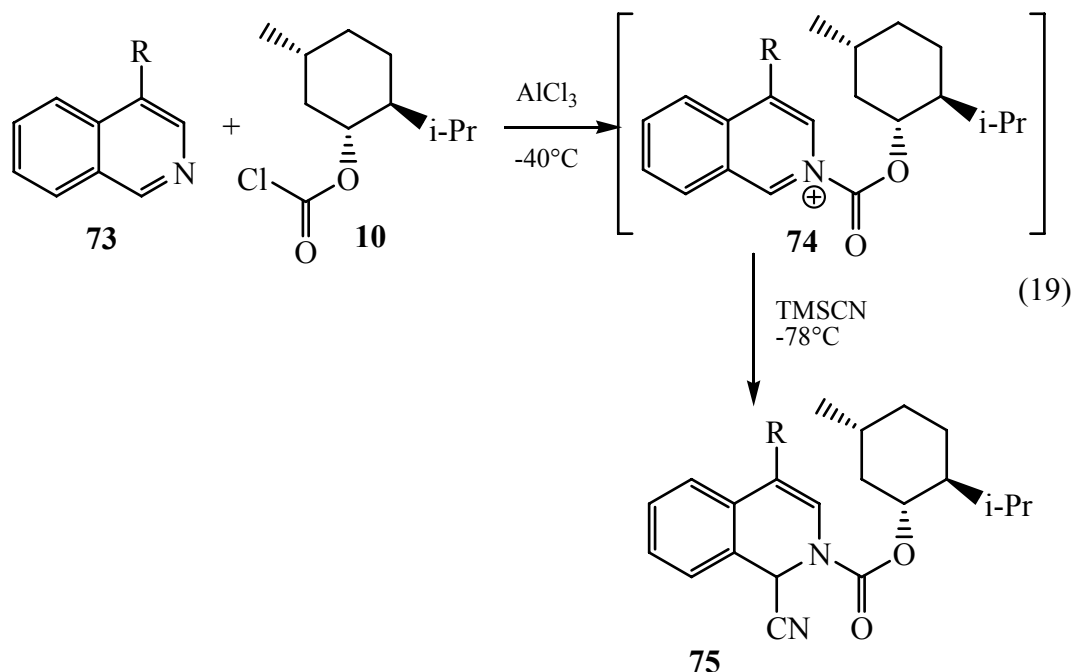
Die Fmoc- bzw. Z-geschützten Aminosäurefluoride **66** reagierten unter Bildung der *Reisert*-Verbindungen **69** (Struktur des Hauptdiastereomers). Es zeigte sich jedoch, daß die Art der Schutzgruppe PG eine entscheidende Rolle bei der Produktbildung spielt. So führten Aminosäurefluoride mit sulfonylhaltigen Schutzgruppen dagegen überwiegend zu einer hochdiastereoselektiven Cyclisierung zu Imidazoisochinolinonen **68**.



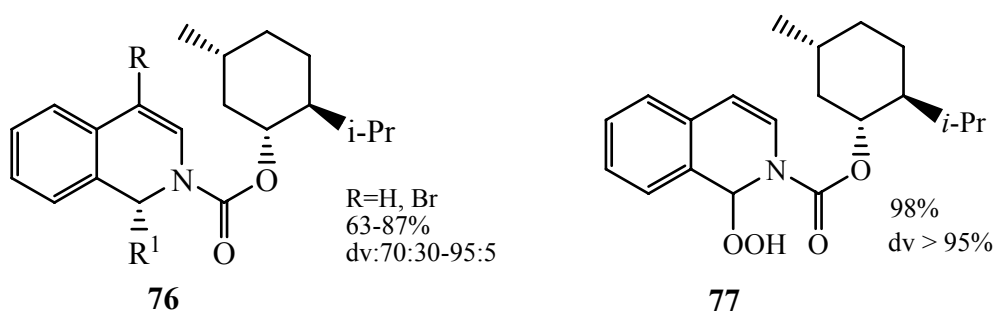
Comins^[119, 120, 121, 122, 123, 124, 125] ging beim Einsatz von Auxiliaren in der Acyliminiumsalz-Methodologie einen anderen Weg. Hier wurden hauptsächlich chirale Cyclohexanole verwendet, die sich in erster Linie vom Menthol ableiten (18).



Diesen Gedanken hat unsere Arbeitsgruppe aufgegriffen und daraus eine stereoselektive *Reisert*-Reaktion entwickelt (19).^[52]



Die Versuche mit dem Chlorameisensäurementhylester **10** als Acylierungsmittel führten nach der Iminiumsalzbildung **74** zu einer hochdiastereoselektiven nucleophilen Addition von Cyanid ($dv > 95 : 5$). Die *Reisert*-Verbindungen **75** entstanden in nahezu quantitativen Ausbeuten (19). Es gelang, diese Verfahrensweise auf andere Nucleophile als CN zu übertragen. So erfolgte eine asymmetrische C-C-Knüpfung mit Zinn-Nucleophilen sowie *Grignard*-Verbindungen zu den Additionsprodukten **76**. Die besseren Diastereoselektivitäten wurden bei der Verwendung von *Grignard*-Verbindungen beobachtet.



Durch Umsetzung eines chiralen Iminiumsalzes mit einer etherischen H_2O_2 -Lösung gelang es erstmalig, direkt ein optisch aktives *N*-Acylenaminhydroperoxid **77** zu synthetisieren.^[126] In den NMR-Spektren des Hydroperoxids zeigten sich bei Raumtemperatur für das neugebildete Stereozentrum in der 1-Position jeweils zwei Signale, wobei die Intensität unterschiedlich war. Die temperaturabhängige NMR-Messung zeigte aber, daß es sich um die Bildung von Rotame-

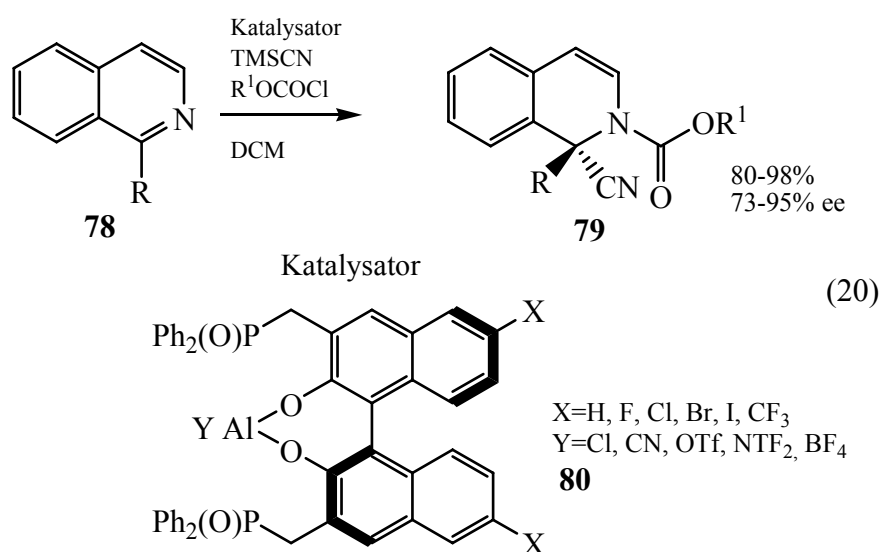
ren handelt, d. h. die Umsetzung erfolgte diastereoselektiv. Das entstandene Produkt wurde als stabiler Feststoff in quantitativen Ausbeuten isoliert.

1.2.2 Die katalytische Variante

α -Aminonitrile sind sehr hilfreiche Intermediate für die Synthese von z. B. Aminosäuren^[127] und Stickstoffheterocyclen wie Thiadiazolen oder Imidazolen. Der Aufbau eines stereogenen Zentrums mit Hilfe eines enantioselektiven Katalysators stellt eine große Herausforderung dar.^[128] Es sind in der Literatur zahlreiche Beispiele für die stereoselektive Addition von Cyanid und anderen Kohlenstoffnucleophilen an Imine oder Iminiumsalze bekannt, die nachfolgend kurz dargestellt werden sollen.

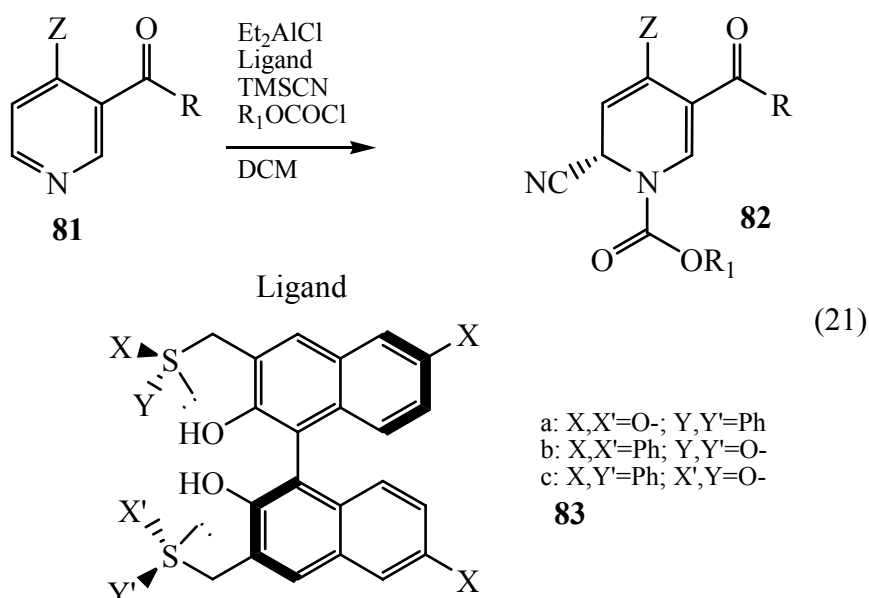
1.2.2.1 Klassisch-metallkatalysierte Reaktionen

Shibasaki^[129] verwendete für stereoselektive *Reissert*-Reaktionen einen „elektronisch getunten“ bifunktionellen Binolkatalysator **80** mit Aluminium als Zentralatom. Der Katalysator ist derart gestaltet, daß er sowohl ein Lewis-Säurezentrum (Al(III)) als auch ein Lewis-Basezentrum besitzt (P(O)). Es zeigt sich außerdem, daß Ausbeuten wie auch Stereoselektivitäten stark vom Substituenten X, der die Lewis-Acidität erhöht (Br hat sich hier als Substituent der Wahl erwiesen), und vom Gegenion Y⁻ am Aluminium abhängen (OTf ist hier das Gegenion mit den besten Werten)(20).

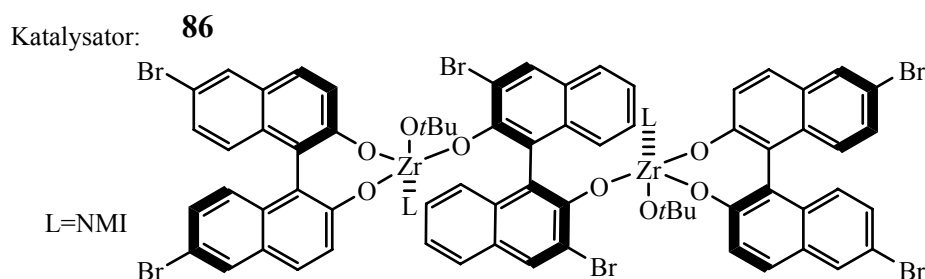
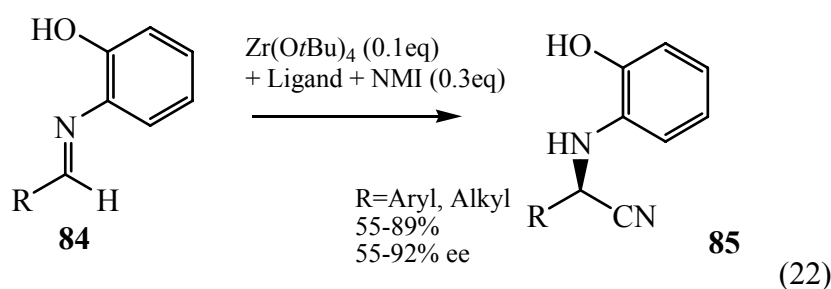


Die resultierenden *Reissert*-Verbindungen **79** erhielt man in durchweg hohen Stereoselektivitäten und Ausbeuten, jedoch ist diese Reaktion auf 1-substituierte Isochinoline **78** (R≠H) be-

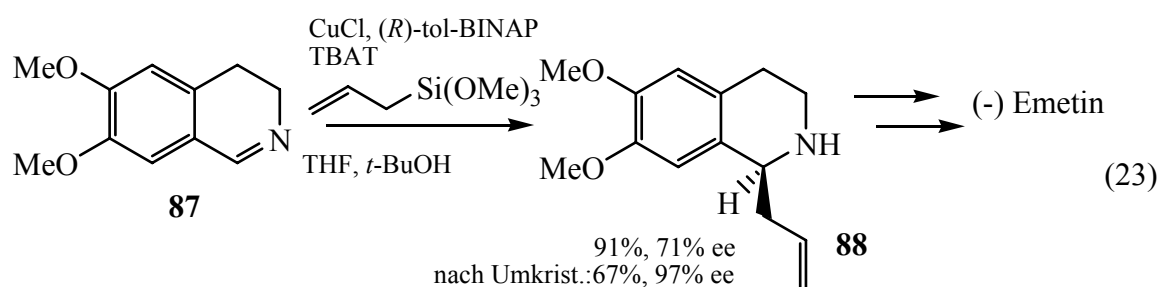
schränkt. In einer weiteren Arbeit wurden die Katalysatoren dahingehend modifiziert, daß die Phosphinoxidsubstituenten gegen Sulfoxid ausgetauscht wurden.[130] Studien zu diesen Katalysatoren **83** haben bei der *Reissert*-Reaktion an substituierten Pyridinen **81** ergeben, daß die besten Ergebnisse mit Liganden, die nicht C₂-symmetrisch sind (Ligand c), erzielt wurden.



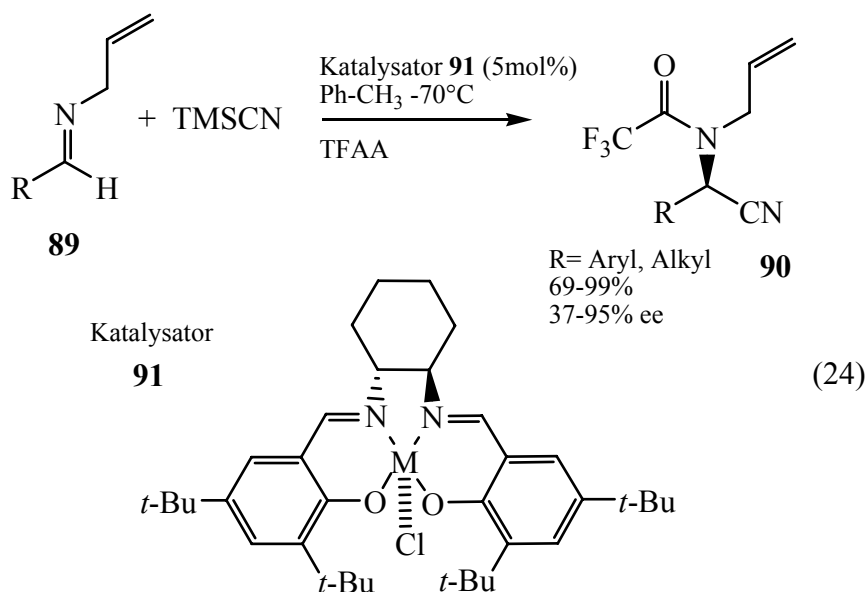
Ein von *Kobayashi et al.* benutzter BINOL-Ligand bildet mit Zirkonium (IV) Katalysator-komplexe **86**, an dem 3 BINOL-Moleküle und 2 Metallzentren beteiligt sind.^[131] Mit diesen Komplexen ließ sich in *Strecker*-Reaktionen, guten Ausbeuten und hohe Enantioselektivitäten bis zu 92% ee erzielen (22).



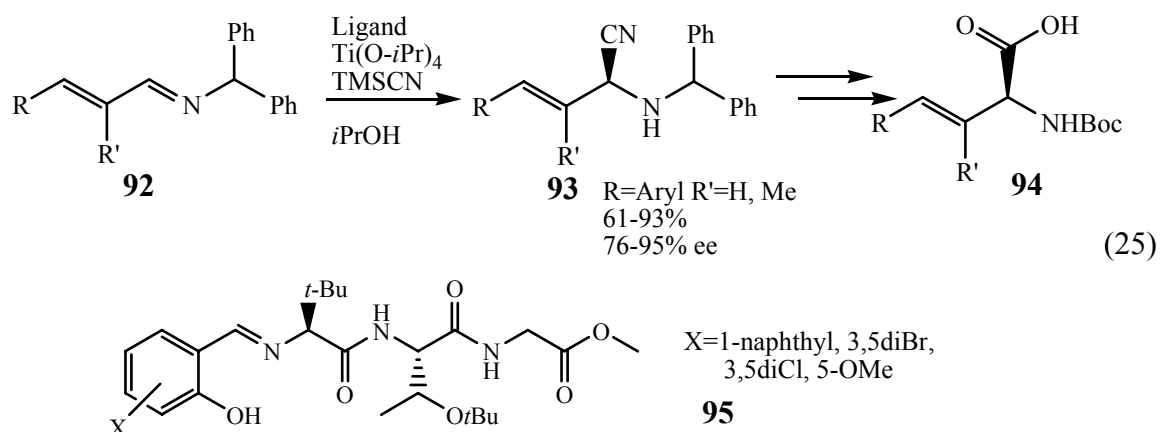
BINOL und BINAP werden sehr häufig als Liganden in der enantioselektiven Katalyse eingesetzt. Ein weiteres Beispiel für die Anwendung zu BINOL-Liganden-Komplexen zeigen *Itoh et al.*,^[132] die ein Dihydroischinolin **87** mit einem Silylether allylierten (23). Angewandt wurde hier eine *Shibasaki* entwickelte Methode^[133] zur Allylierung von Aldehyden, Ketonen und Iminen mit einem Katalysator, der sowohl die Carbonylkomponente als auch das Siliziummorganyl aktiviert. Die Wahl fiel hier auf eine Kombination aus Kupfer(I)-chlorid und Tetrabutylammoniumdifluorotriphenylsilikat (TBAT). Die Arbeitsgruppe um *Itoh* erweiterte diese Reaktion dann um eine stereoselektive Variante.



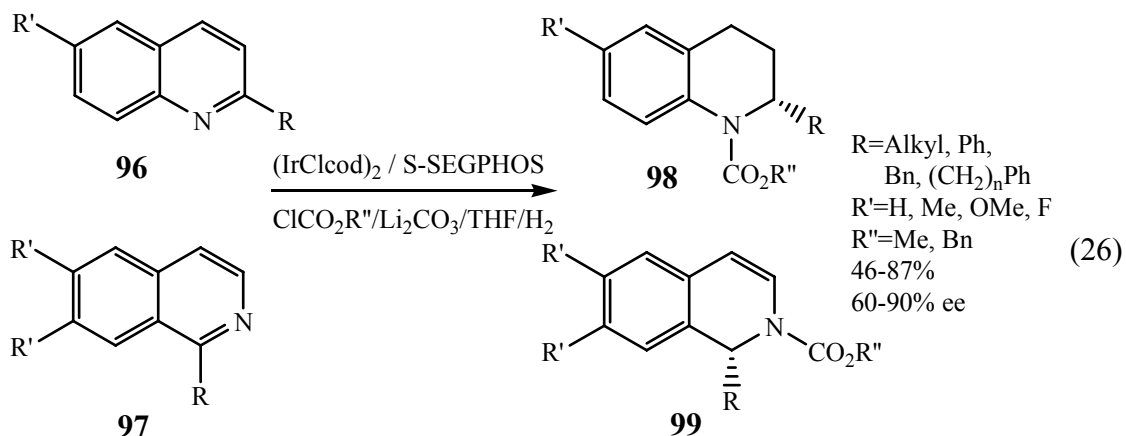
Jacobsen et al. entwickelten für die asymmetrische Strecker-Synthese einen chiralen Metall-Salenkatalysator **91**,^[134] der sich schon früher in verschiedenen anderen Nucleophil-Elektrophil-Reaktionen bewährt hat (24).^[49, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143] Verallgemeinernd kann man bemerken, daß bei Arylsubstituenten (R=Aryl) die Ausbeuten und Stereoselektivitäten höhere Werte ergeben, wohingegen bei Alkylsubstituenten (R=Alkyl) besonders die Werte der Enantioselektivität selten die 50%-Schwelle überschreiten.



Die Gruppe um *Snapper* benutzte für die Synthese der Aminosäuren **94** durch *Strecker*-Reaktion mit TMSCN und Titan-tetraisopropylat einen Komplex, der sich von einem Tripeptid ableitet.^[144] Durch Screenings von etwa 60 Tripeptiden wurde die hier gezeigte Verbindung **95** bei der Reaktion des ungesättigten Imins **92** mit TMSCN und Titan (IV) als die wirksamste ermittelt (25). Es ist noch anzumerken, daß eine 1,4 keine Rolle spielt und daß die gleiche Reaktion mit gesättigten Iminen nur sehr mäßige Ausbeuten und Enantioselektivitäten (jeweils unter 25%) lieferte.



Zhou und Mitarbeiter entwickelten einen gänzlich anderen Zugang zu chiral substituierten Chinolinen **98** und Isochinolinen **99**.^[50] In diesem Fall wurden nicht die Reste am Ring durch Addition eingeführt, sondern waren schon in den aromatischen Verbindungen **96** und **97** enthalten und die Chiralität wurde durch enantioselective Hydrierung „eingeführt“. Als chiraler Katalysator wurde SEGPHOS (4,4'-Bi-1,3-benzodioxol-5,5'-diyl)bis(diphenylphosphin) mit Iridium als Metallzentrum eingesetzt (26).



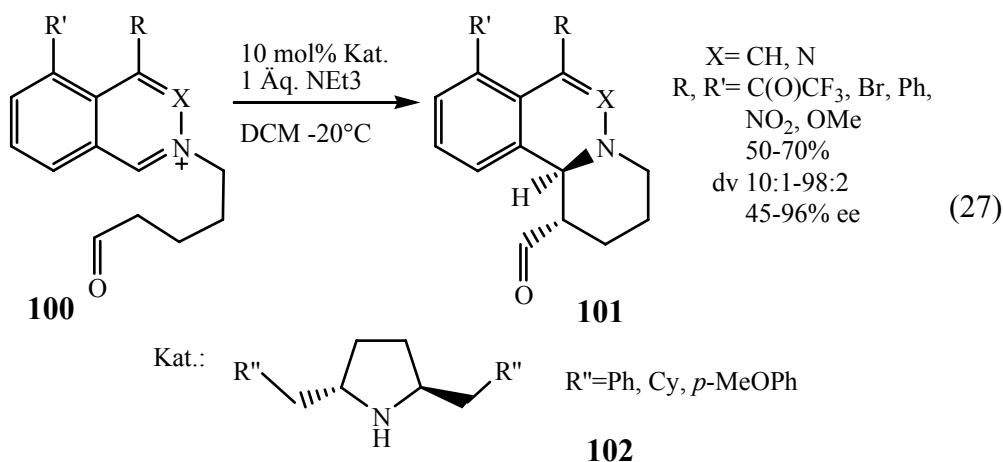
Es hat sich bei diesen Untersuchungen gezeigt, daß Katalysatoren mit einer Biphenyleinheit durchweg höhere Enantioselektivitäten als solche mit einer Binaphthyleinheit lieferten.

1.2.2.2 Reaktionen unter Organokatalyse

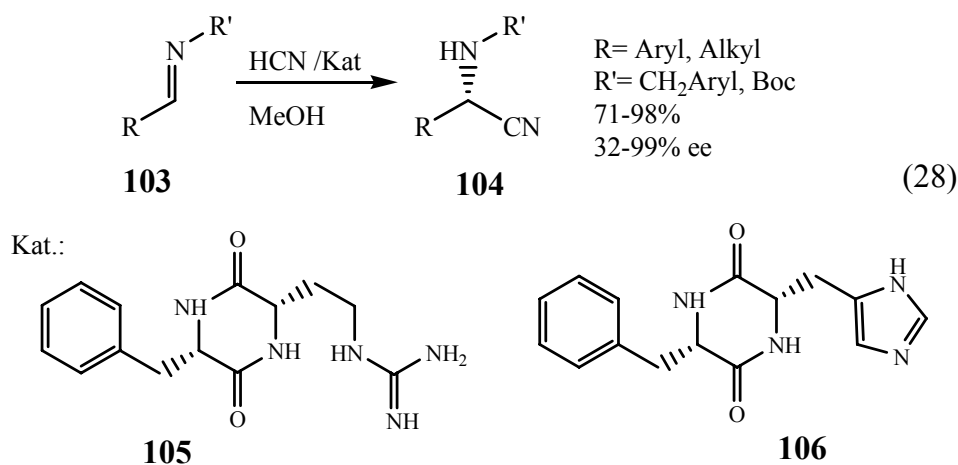
Neben diesen klassisch katalysierten Synthesen wurden in den letzten Jahren viele Reaktionen entwickelt, die unter dem großen Stichwort „Organokatalyse“ firmieren. Organokatalyse ist die Katalyse von chemischen Reaktionen mit kleinen organischen Molekülen. Ein Metall ist hierbei typischerweise weder im Substrat vorhanden, noch ist es ein Bestandteil des katalytischen Wirkprinzips. Traditionell verwenden Chemiker fast ausschließlich metallhaltige Katalysatoren. Dies überrascht, wenn man bedenkt, daß die effizienten Katalysatoren der Natur, die Enzyme, nur etwa zur Hälfte Metalle enthalten. Erst seit kurzem realisiert man in angemessenem Maße, daß auch niedermolekulare, rein organische Katalysatoren hoch effizient und selektiv chemische Reaktionen katalysieren können. Solche organokatalytischen Reaktionen sind nicht nur von akademischem Interesse sondern insbesondere für die industrielle Synthese attraktiv: Die typischerweise verwendeten Katalysatoren sind robust, günstig erhältlich, ungiftig und einfach zu synthetisieren. Weitere Vorteile organokatalytischer Reaktionen bestehen darin, daß sie meist unempfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit sind und sich häufig bei Raumtemperatur durchführen lassen.^[145, 146] Unterschieden wird der Bereich der Organokatalyse in kovalente Organokatalyse und nicht kovalente. Bei der kovalenten Organokatalyse werden im Katalysezyklus (reversible) kovalente Bindungen zwischen Katalysator und einem Reaktionspartner gebildet. Die nicht-kovalente Organokatalyse bedient sich schwacher, gerichteter Wechselwirkungen zwischen dem Organokatalysator und dem zu aktivierenden Substrat. Enzyme gelten als Vorbild für die Entwicklung nicht-kovalenter Organokatalysatoren. Die hohe katalytische Wirksamkeit und Selektivität Enzym-katalysierter Reaktionen wird wesentlich durch Wasserstoffbrücken, nicht-kovalente Wechselwirkungen, erreicht, die an einem elektronenreichen Zentrum des Substrates (z. B. Carbonyl-Sauerstoff) spezifisch koordinieren (Substraterkennung und -bindung), das Substrat aktivieren (Substrataktivierung), den Übergangszustand der Reaktion stabilisieren und so die Reaktion beschleunigt, möglichst selektiv zum Zielprodukt führen.

Jørgensen, der zu den Mitentwicklern der Organokatalyse gehört, benutzte für eine katalytische intramolekulare Annelierung substituierte Pyrrolidine.^[147] Interessanterweise sind Derivate, die sich vom Prolin ableiten oder auch das Prolin selbst, in dieser Reaktion weder für die Enantio- noch für die Diastereoselektivität geeignete Katalysatoren, erst die substituierten Pyr-

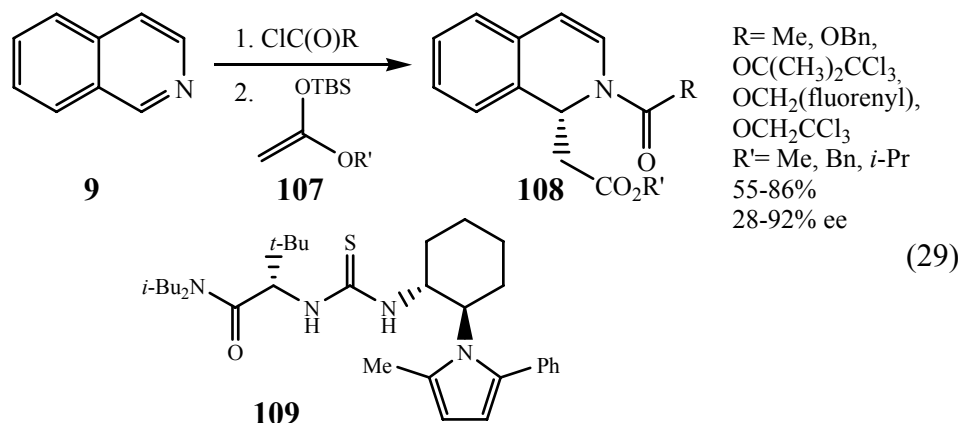
rolidine **102**, und dort besonders die Benzylvertreter, liefern Produkte, deren Ausbeute und Stereoselektivitäten gut bis sehr gut sind (27).



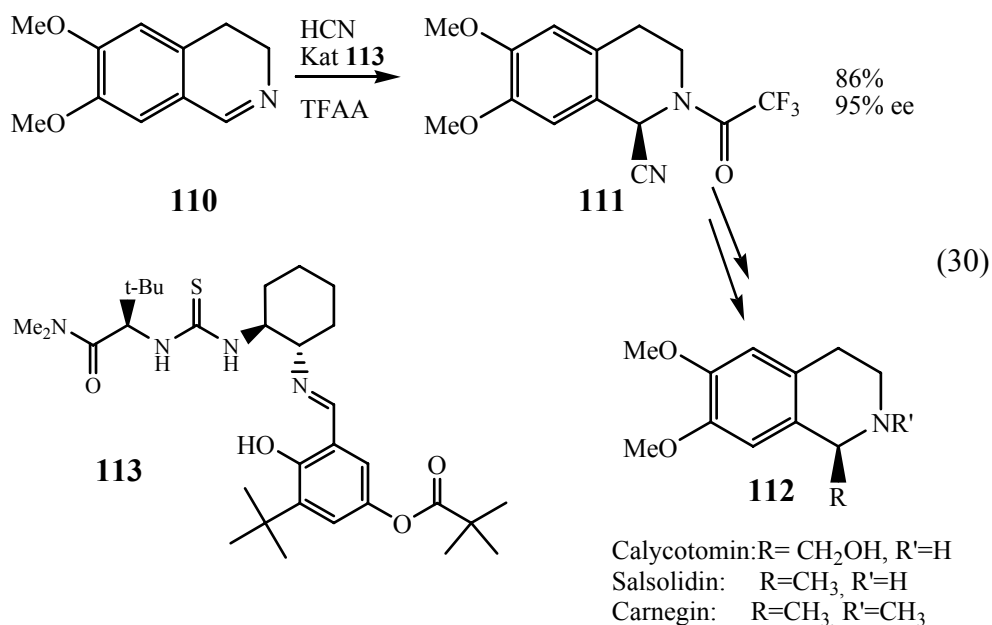
Die Arbeitsgruppe um *Lipton* entwickelte für die asymmetrische *Strecker*-Reaktion einen Katalysator, der sich an eine Peptidstruktur orientiert. ^[148] Der Katalysator **105** ist ein cyclisches Dipeptid, welches formal aus (*S*)-Phenylalanin und dem niedrigeren Homologen von (*S*)-Arginin, (*S*)- α -Amino- γ -guanidinobuttersäure gebildet wird. Das Design von **105** ist an das von *cyclo*{(*S*)-His-(*S*)-Phe} **106**, einem cyclischen Dipeptid, welches schon für seine katalytische Wirkung bei der enantioselektiven Bildung von Cyanhydrinen aus Aldehyden bekannt ist, ^[149, 150, 151, 152] angelehnt. Ein Austausch des Imidazols gegen ein basischeres Guanidin erbrachte einen fähigeren Katalysator, den Protonentransfer in der *Strecker*-Synthese zu beschleunigen. Die Ausbeute und Enantioselektivitäten liegen für dieses System jeweils im guten bis sehr guten Bereich (28).



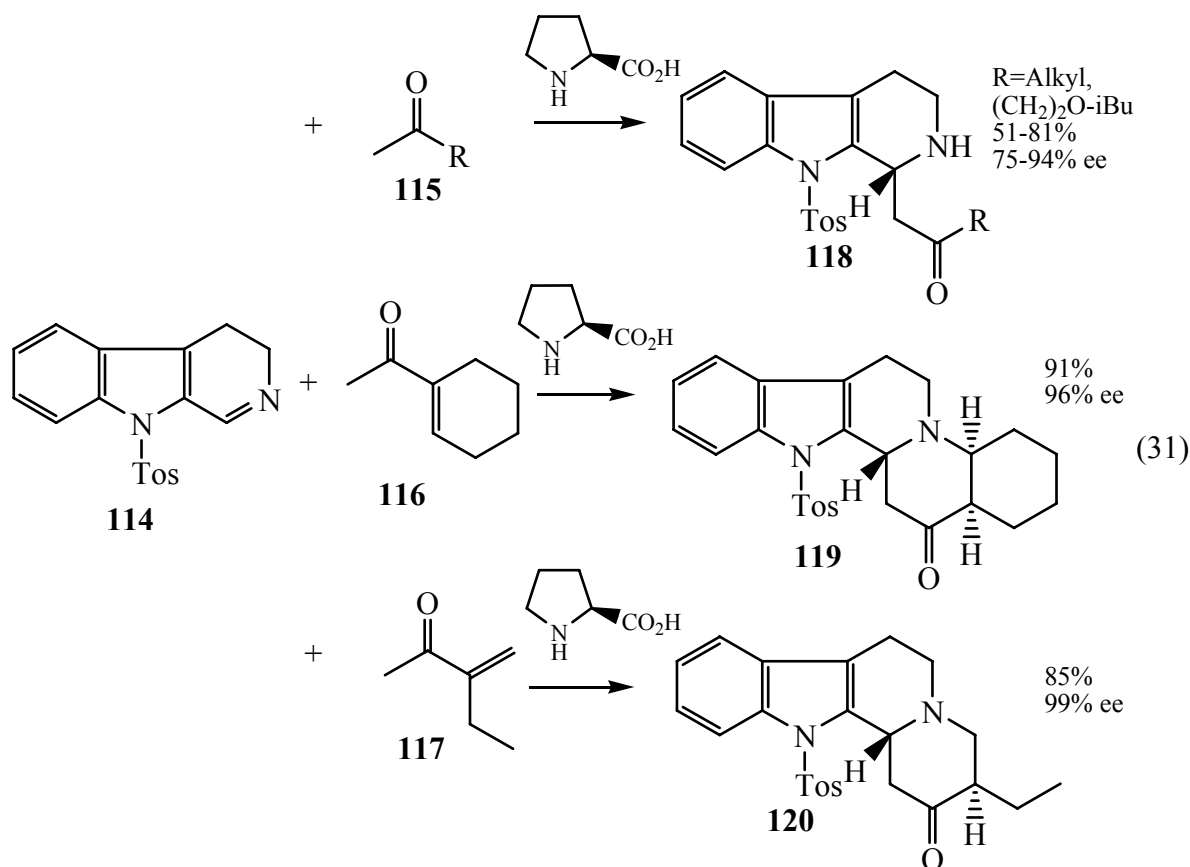
Eine enantioselektive Thioharnstoff-katalysierte Acyl-Mannich-Reaktion entwickelte *Jacobsen et al.*, wobei als Nucleophile Silylketenacetale **107** zum Einsatz kommen (29).^[49] Ein Thioharnstoffderivat **109** wurde deshalb ausgewählt, weil es Imine durch beide Protonen aktivieren kann und so das Iminiumsalz in einer vorkomplexierten Form in einer enantioselektiven Umgebung vorliegt. Ein weiterer Ansatzpunkt ist der, daß Iminiumsalze nicht nur als Salz, sondern auch als Chloramid vorliegen, und dieses wird durch Wasserstoffbrückenbindungen am Carbonyl-Sauerstoff komplexiert und stabilisiert.



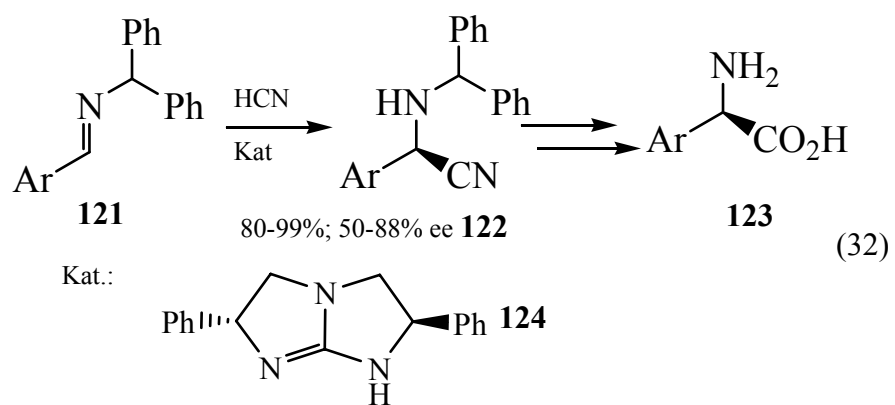
Die Gruppe von *Itoh*^[141] griff die Ergebnisse von Jacobsen auf und fand, daß bei der schon für aliphatische Imine modifizierte Thioharnstoffkatalysator **113**^[153] sich auch für cyclische Imine **110** eignet. Die *Strecker*-Reaktion gelang mit sehr guter Enantioselektivität und guter Ausbeute. Ausgehend vom Cyanid **111** gelang die Synthese der drei Naturstoffe Calycotomin, Salsolidin und Carnegin **112** (30), die zur Gruppe der Anhalonium-Alkaloide gehören und eine anti-phytensensitive (blutdrucksenkende) Wirkung haben.



Der Fokus weiterer Arbeiten dieser Gruppe lag hier auf der Additionsreaktion von Ketonen **115**, **116** und **117** an Imine, wobei sich 9-Tosyl-3,4-dihydro- β -carboline **114** als Edukt der Wahl erwies.^[154, 155, 156] Als chiraler Katalysator hatte sich in diesem Fall Prolin bewährt, welches sehr oft in organokatalytischen Reaktionen eingesetzt wird. Bemerkenswert ist, daß sich bei Zusatz von Wasser die Enantioselektivitäten erhöhen. Wasser verlangsamt die Reaktion, indem es das Enamin, welches sich aus dem Keton und Prolin bildet, wieder hydrolysiert. Interessant ist auch der Reaktionsverlauf beim Einsatz von α,β -ungesättigten Ketonen **116** und **117**, es kommt hier zu einer *Mannich-Michael*-Reaktion (31).

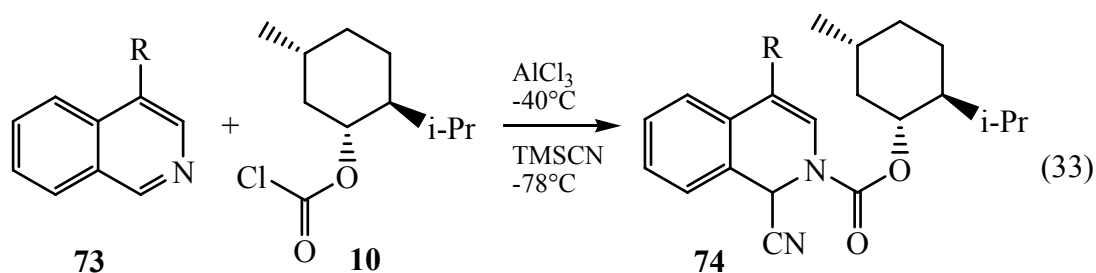


Einen neuartigen Zugang zu (*R*)-Arylglycinen **123** entwickelte die Arbeitsgruppe um Corey.^[157] Als Katalysator wurde hier das chirale, C₂-symmetrische Guanidin **124** als bifunktionale Spezies für die Addition von HCN an achirale *N*-Benzhydrylarylimine **121** eingesetzt. Es hat sich gezeigt, daß die Benzhydryleinheit des Imins für die Enantioselektivität essentiell ist. Fehlt die Schutzgruppe völlig, ist fast gar keine Selektivität mehr zu beobachten (<25% ee), werden die Phenylgruppen substituiert, erhält man Aminonitrile mit ee-Werten unter denen, die man bei Benzhydryl beobachtet. Die Wirkungsweise des Katalysators läßt sich folgendermaßen beschreiben: Das Proton von HCN bindet an den Katalysator, es wird ein Guanidinium-Cyanid-Komplex generiert, der als Wasserstoffbrückenbindungsdonor zum Aldimin fungieren kann und so den termolekularen „Vor-Übergangszustand“ bildet. Schließlich erfolgt der Angriff des Cyanidions an das aktivierte Aldimin und man erhält das Strecker-Produkt **122** in der (*R*)-Konfiguration

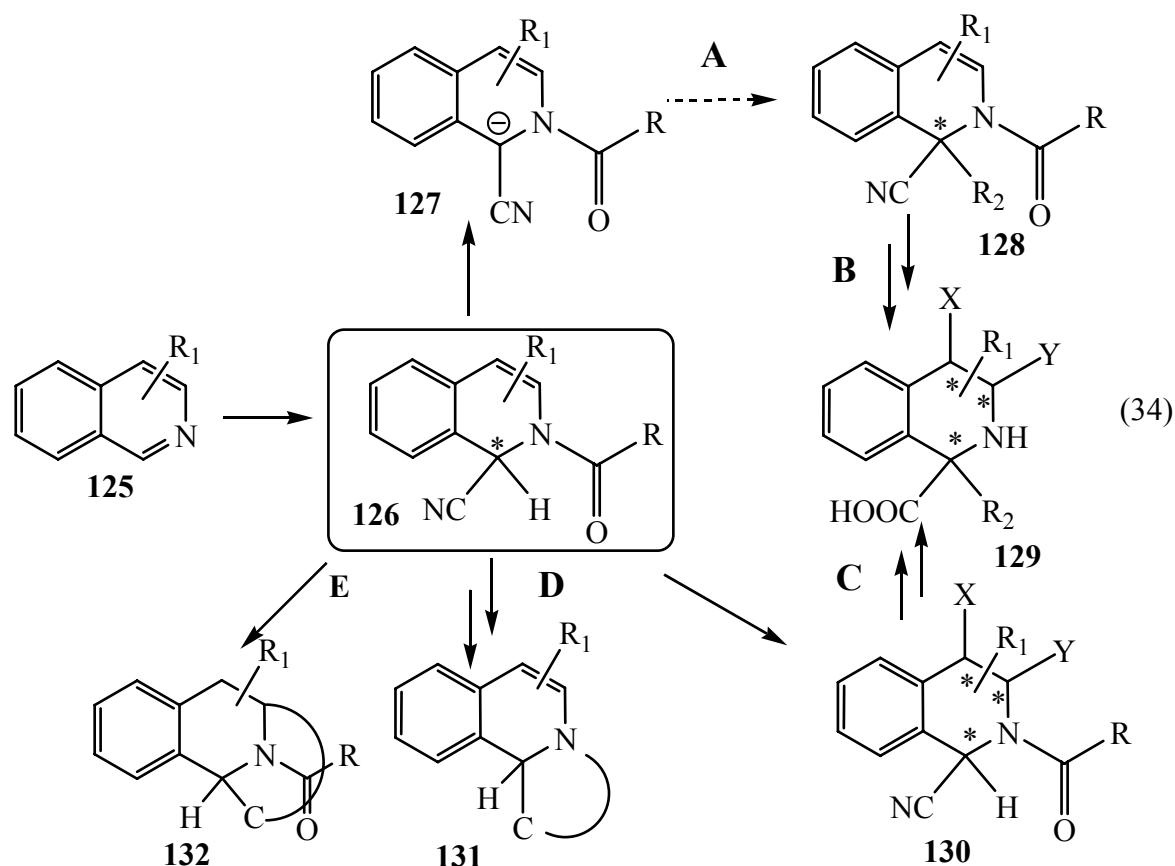


1.3 Problemstellung

Die *Reissert*-Reaktion mit Menthylchloroformiat **10** als chiralem Acylierungsmittel hat als sich eine sehr leistungsfähige und hochstereoselektive Reaktion gezeigt, es galt daher in Rahmen der vorliegenden Arbeit unter Einbeziehung substituierter Isochinoline (**73**) folgende Fragestellungen zu beantworten:



- Lässt sich die absolute Konfiguration des neu erzeugten Stereozentrums, die bisher auf dem Vergleich von berechneten Drehwerten mit dem experimentell bestimmten basierte,^[52] beweisen? Es galt im Rahmen dieser Arbeit, eindeutige Nachweise für die Stereoselektivität und die Konfiguration zu finden.
- Kann die *Reissert*-Reaktion mit Menthylchloroformiat auf andere Systeme mit ähnlichen Ausbeuten und Stereoselektivitäten übertragen werden?
- Durch stereoselektive Alkylierung (Weg A) (**34**) der *Reissert*-Verbindungen **126** können weitere Substituenten in die 1-Position eingeführt werden. Diese Transformationen sollten nun in geeigneter Weise genutzt werden, um neue Funktionalitäten einzuführen, die zusätzliche Ringschlüsse erlauben.
- Inwieweit ist diese stereoselektive Variante geeignet, als Ausgang für weitere Modifizierungen wie Abbau der Cyanidfunktion (Weg B, C) (**34**) und / oder weitere Cyclisierungen (Weg D, E) zum Zweck der Synthese von alkaloidähnlichen Strukturen **131** oder **132** zu dienen?



- Da für die Synthese von alkaloidähnlichen Systemen die C-C-Bindungsknüpfung außerordentlich interessant und wichtig ist, stellte sich die Frage, ob man die o.g. Reaktion auf andere Nucleophile wie z.B. Metallorganyle oder elektronenreiche Aromaten erweitern kann.
- Nachträgliches Einführen von Substituenten durch *Suzuki*-Reaktionen an *Reissert*-Verbindungen waren bisher nicht erfolgreich.^[158] Es galt im Rahmen der vorliegenden Arbeit zu überprüfen, ob die analogen *Reissert*-Produkte aus Bromisochinolin, Menthylchloroformiat und elektronenreichen Aromaten in dieser Reaktion zugänglicher sind.
- Da das Menthylcarbammat nicht Bestandteil von Alkaloiden ist, mußten Reaktionen zur Abspaltung des Carbamats und damit Voraussetzungen für weitere Cyclisierungen und / oder Transformationen entwickelt werden. Auf diesem Weg sollte gleichzeitig ein weiterer Beweis für die Konfiguration gewonnen werden, da dann ein Vergleich mit literaturbekannten Substanzen möglich ist.
- Die Aminosäurefluoride haben sich als ein weiteres leistungsfähiges Auxiliar bei der *Reissert*-Reaktion bewährt, so daß zu überprüfen war, ob die oben beschriebenen Vorhaben wie Reaktionen der sich bildenden Acyliminiumsalzen mit z. B. elektronenreichen Aromaten sich auch auf dies Auxiliar übertragen lassen.

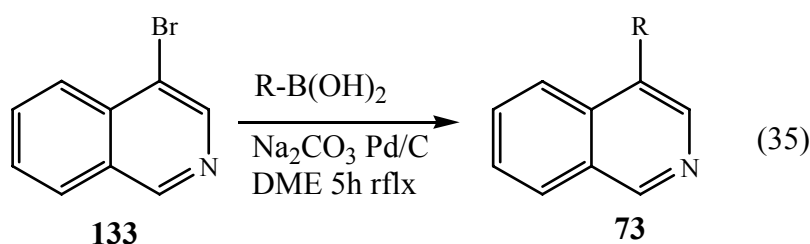
2. Allgemeiner Teil

2.1 Menthylchloroformiat als chirales Auxiliar

Wie schon eingangs gezeigt (Kap. 1.2.1), konnte durch Anwendung von Chlorameisensäurementhylester als Acylierungsmittel in der *Reissert*-Reaktion eine diastereoselektive Cyanid-Addition erzielt werden.^[52, 126] Bevor die Reaktion auf weitere Nucleophile erweitert wird, sollte nun als erstes die Cyanid-Addition auf andere N-Heterocyclen ausgedehnt und die Konfiguration des Additionsproduktes **136a** ermittelt werden.

2.1.1 *Reissert*-Reaktionen an unsubstituierten und substituierten Heterocyclen

Für die *Reissert*-Reaktion wurden zuerst verschiedene 4-substituierte Isochinoline aus dem käuflich erhältlichen 4-Bromisochinolin **133** dargestellt. Die Methode der Wahl war die *Suzuki*-Reaktion, die schon von *Kurth et al.* an verschiedenen substituierten 4-Bromisochinolin^[158] und 4-Brompyridinen^[159] gezeigt wurde. Eine Kupplung mit einer *Reissert*-Verbindung schlug sowohl bei *Kurth* als auch in unserem Fall dagegen fehl. Als Grund gibt *Kurth* an, daß wahrscheinlich das Enamid-Bromid zu elektronenreich für die *Suzuki*-Kupplung ist. Wir konnten ausgehend von 4-bromisochinolin verschiedene 4-substituierte Isochinoline **73** darstellen (35). Die 4-halogenphenylsubstituierten Isochinoline **73b** und **73c** sind neue Vertreter ihrer Substanzklasse.

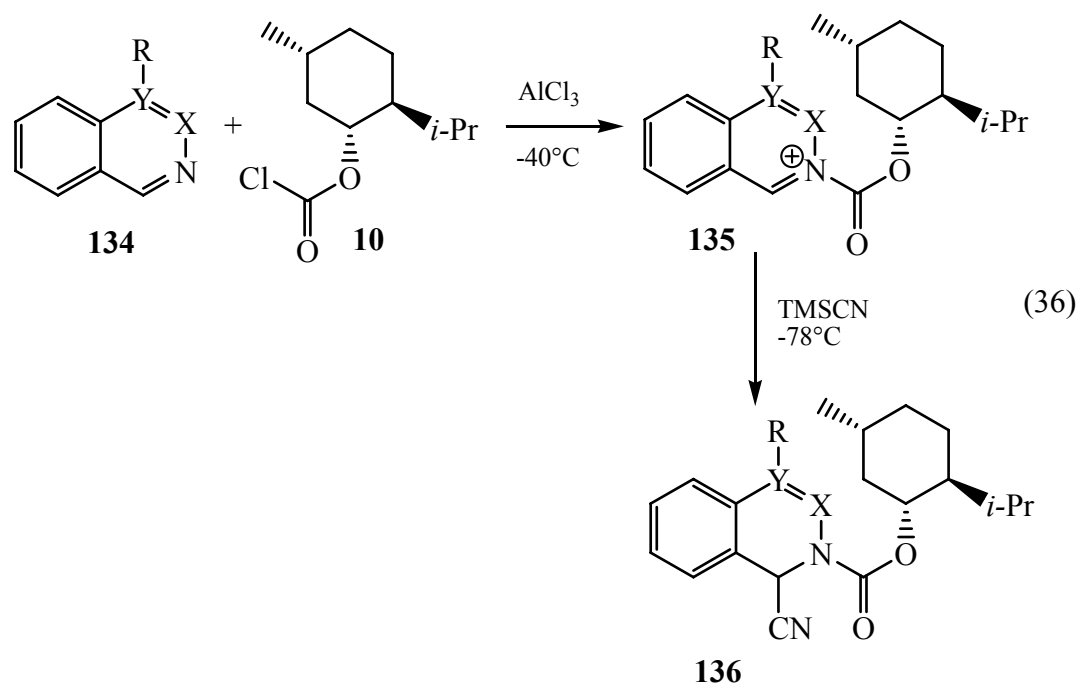


Tab. 1: Substituierte Isochinoline aus *Suzuki*-Kupplungen

73	R	Ausbeute
a	Ph	84%
b	4-Cl-Ph	86%
c	4-F-Ph	66%

Für die Reaktion mit (-)-(1*R*)-Chlorameisensäurementhylester **10** und TMSCN wurden nun verschiedene unsubstituierte und substituierte Heterocyclen eingesetzt (36). Ausgangspunkt

unserer Überlegungen war die hoch diastereoselektive Addition von TMS-CN an das Iminiumsalz **135**.^[52, 126] Diese Reaktion sollte nun zuerst auf substituierte Isochinoline und andere Heterocyclen erweitert werden. Es sollte auf diesem Weg auch versucht werden, eindeutige Hinweise auf die Konfiguration des Additionsproduktes zu sammeln.



Tab. 2: Reissert-Verbindungen aus Menthyl-Pyridiniumsalzen

136	R	X	Y	Ausbeute	dv
A	H	CH	C	99%	1:1
B	Br	CH	C	87%	1:1
C	Ph	CH	C	69%	1:1
D	H	N	C	92%	56:44
E	H	CH	N	99%	52:48

Die *Reissert*-Verbindungen **136** werden fast durchweg in sehr guten Ausbeuten bis zu 99% erhalten. Die Bestimmung etwaiger Diastereomerenverhältnisse gestaltete sich dabei schwierig. Von den oben beschriebenen Additionsprodukten **136** sind nur der Derivate von Chinazolin **136d** und Phthalazin **136e** im NMR als Diastereomere erkennbar, die Cyanide **136a-c** mit Isochinolin als Grundkörper verhalten sich NMR-spektroskopisch wie eine Substanz. Es kommt in der Protonenresonanz des Cyanids **136a** für die Protonen 1, 3 und 4 zu einer mehrfachen Aufspaltung (Abb. 1), die sich nicht wie Peaks von Diastereomeren verhalten und bei höheren

Temperaturen koaleszieren. Daher schlossen wir zunächst auf Rotamere. Ein solches Phänomen wurde schon häufig bei Carbamaten beobachtet. [160, 161, 162, 163, 164, 165, 166]

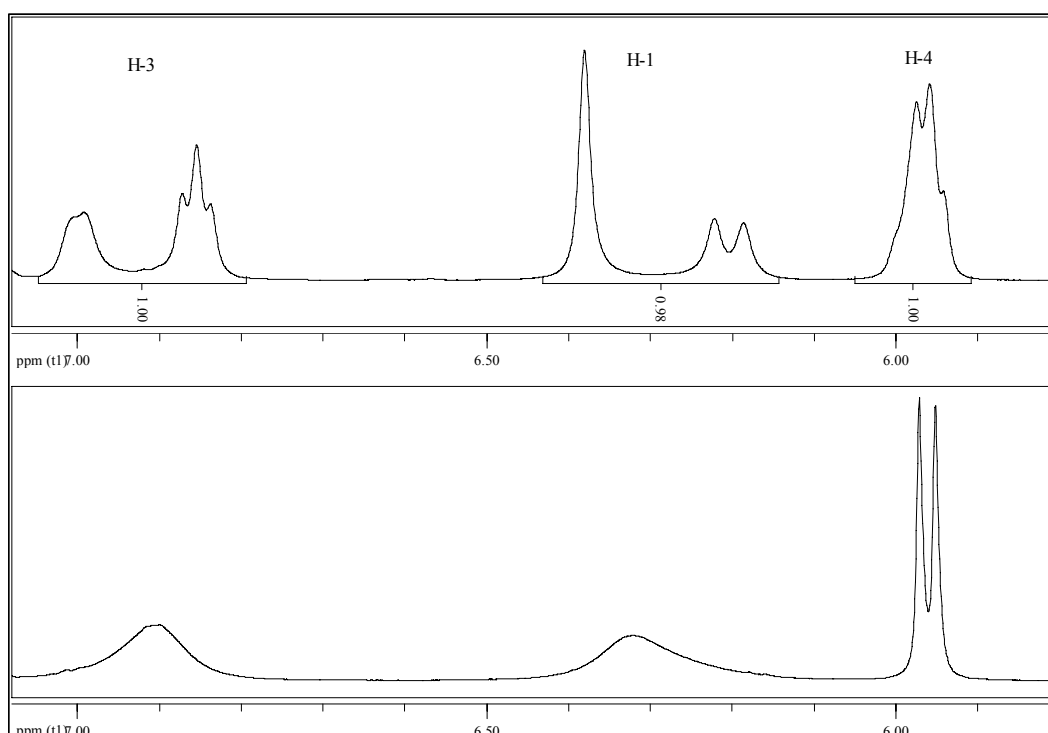
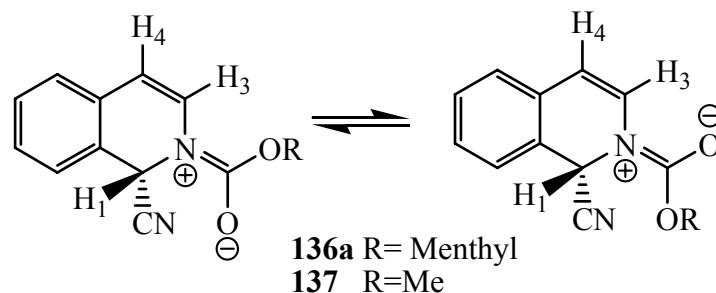


Abb. 2: Temperaturabhängige ^1H -NMR für **136a** bei 25°C (o.) und 50°C (u.) in CDCl_3

Zur Überprüfung stellten wir nach der gleichen Methode die *Reissert*-Verbindung **137** aus Isochinolin, TMS-CN und Chlorameisensäuremethylester her und untersuchten diese im NMR. Auch hier fanden wir eine Aufspaltung in der Protonenresonanz, die wie schon beim Cyanid **136a** bei Temperaturerhöhung verschwand. (Abb. 3) Außerdem lieferte die HPLC an chiralen Phasen als auch die HPLC an RP-Material unter den Bedingungen, bei denen die Produkte **136d** und **136e**, die offensichtlich als Diastereomere vorliegen, zwei Signale zeigten, für **136a** nur einen Peak, so daß für die Bildung von **136a-c** von einem stereoselektiven Reaktionsverlauf auszugehen war (36).

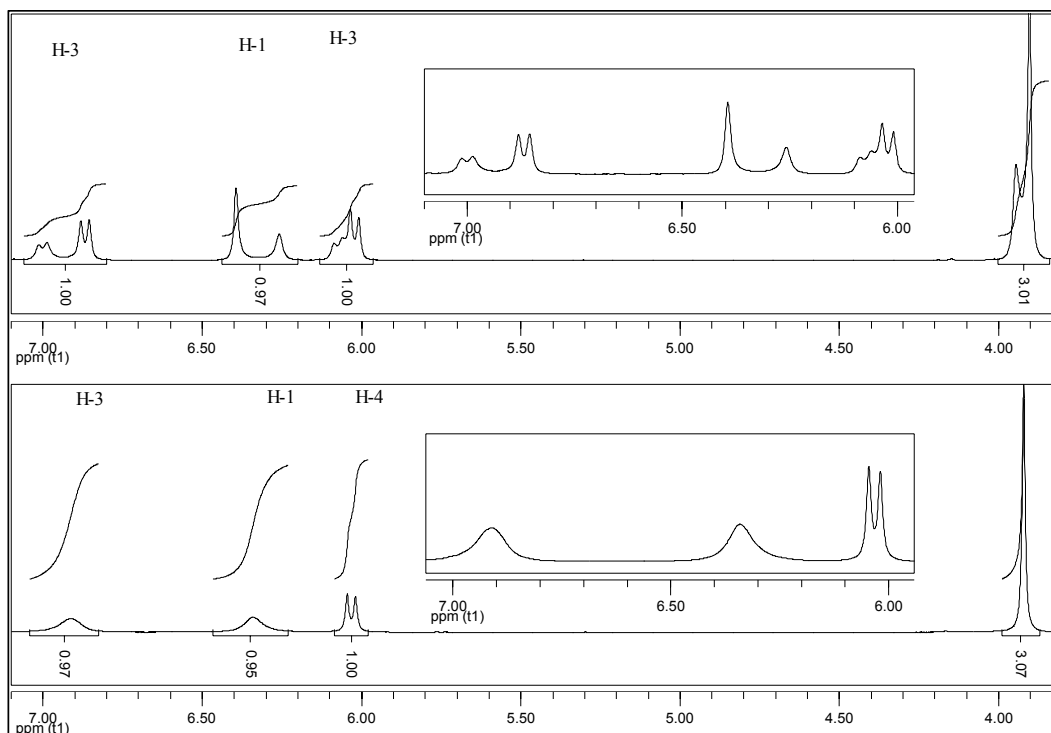


Abb. 3: Temperaturabhängige ^1H -NMR für 1-Cyano-2-methyloxycarbonyl-1,2-dihydroisochinolin **137** bei 25°C (o.) und 50°C (u.) in CDCl_3

Nach langwierigen Versuchen gelang es schließlich, vom Cyanid **136a** eine Röntgenkristallstrukturanalyse zu erhalten (Abb. 4). Diese zeigte jedoch, daß es sich bei der *Reissert*-Verbindung **136a** um zwei Verbindungen handelt. In der Elementarzelle sind beide Diastereomere zu erkennen, die sich in der Konfiguration in Position 1 unterscheiden.

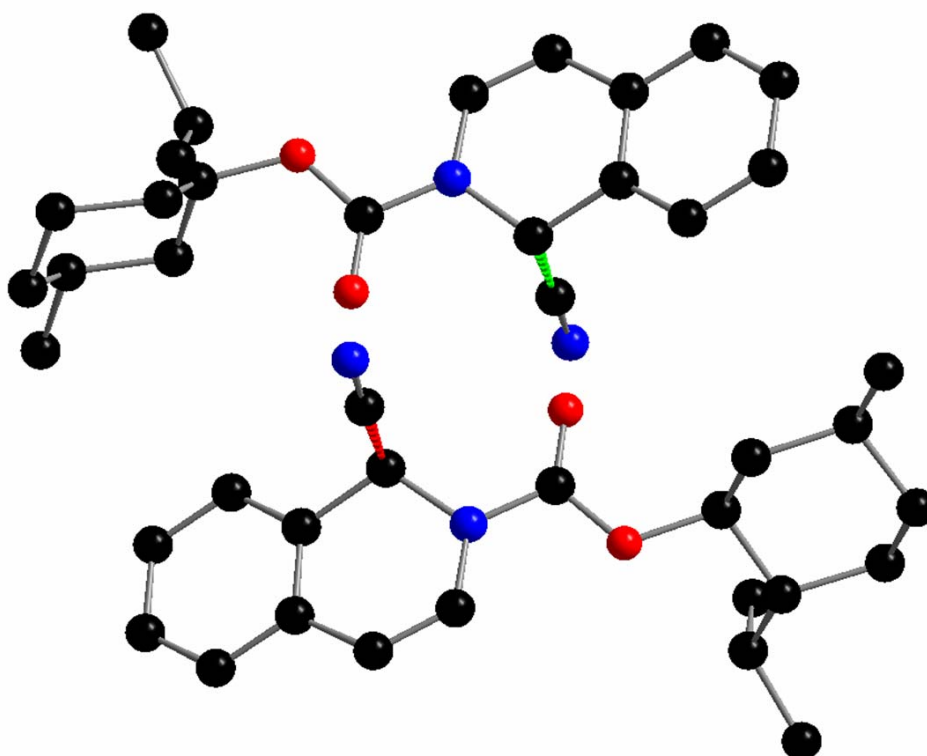


Abb. 4: Röntgenkristallstrukturanalyse der *Reissert*-Verbindung **136a**

Weitere NMR-Untersuchungen bestätigten, daß die Diastereomere des Cyanids **136a** in einem Verhältnis von 1:1 vorliegen und es sich bei den in der Röntgenkristallstrukturanalyse untersuchten Kristallen nicht um geringfügige Verunreinigungen handelte. Werden nämlich die NMR-Spektren nicht wie sonst üblich in CDCl_3 , sondern in DMSO-d_6 gemessen, sieht man schon bei Raumtemperatur, daß ein doppelter Datensatz vorhanden ist, der auch bei Temperaturerhöhung nicht koalesziert, sondern im Gegensatz eher noch feiner wird (Abb. 5). So erkennt man bei Raumtemperatur für das Proton in 4-Position ein breites Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J=7.8$ Hz. Bei zunehmender Temperatur spaltet dieses Dublett in ein Doppeldublett auf, so daß bei 70°C Kopplungen zu 1.3 und 7.8 Hz bestimmt werden können. Ein ähnliches Verhalten ist auch für die Signale der Protonen in 3-Position zu erkennen. Aus einem Triplet ($J=7.1$, 7.1 Hz) wird bei 70°C auch ein Doppeldublett mit Kopplungen von 4.9 und 7.8 Hz. So ist bei diesen Protonen an der Enamindoppelbindung erst bei höheren Temperaturen der diastereomere Charakter hervorgetreten. Interessant ist, daß die beiden Doppeldubletts, denn daß sind sie eigentlich auch bei Raumtemperatur, wie man an den Schultern bei dem Signal für das Proton in 4-Position erkennen kann, unterschiedlich weit auseinander liegen. Bei dem Proton in der 1-Position findet man schon bei Raumtemperatur zwei Singulets, die hier noch ein unterschiedliches Aussehen haben. Das anfänglich breite Signal wird aber mit steigender Temperatur dem zweiten Singulett immer ähnlicher. Diese Dopplung der Signale war bei Spektren in deuteriertem Chloroform nicht zu beobachten.

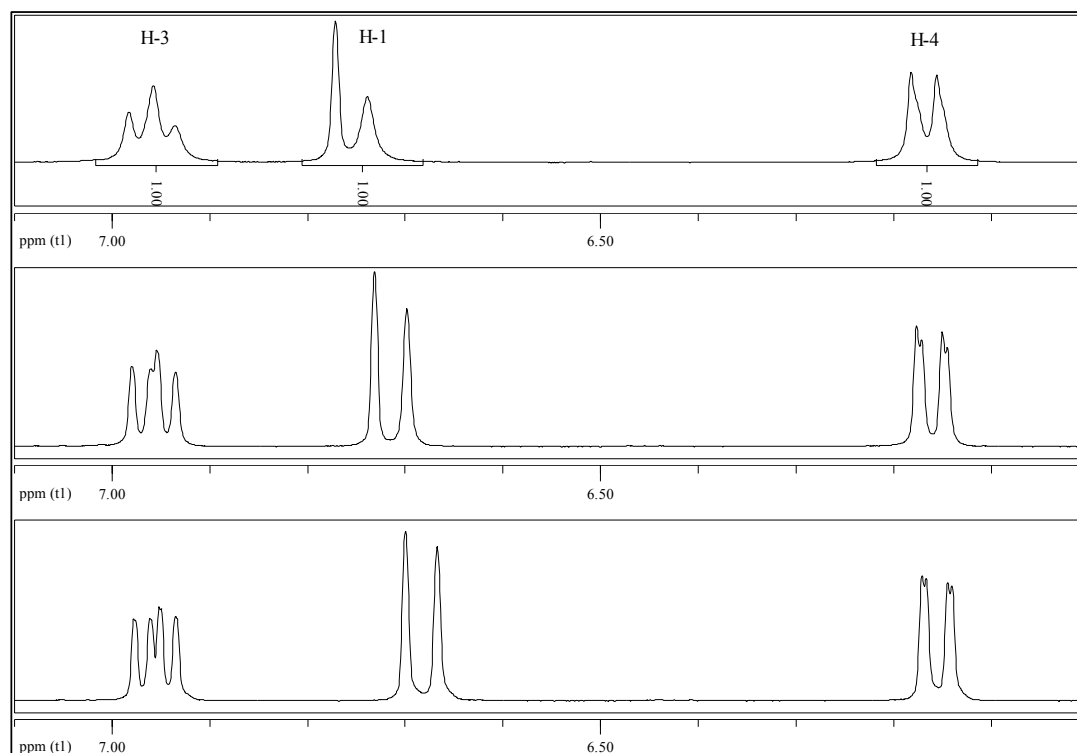


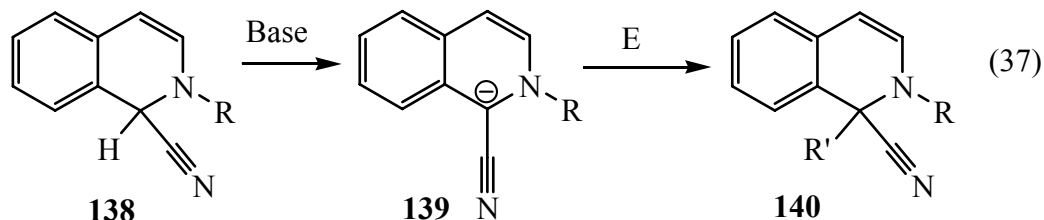
Abb. 5: Temperaturabhängige ^1H -NMR für **136a** bei 25°C (o.), 40°C (m.) und 70°C (u.) in DMSO-D_6

Da diese Erkenntnisse über den offensichtlich nicht stereoselektiven Verlauf der Reissertreaktion erst zum Ende der praktischen Arbeiten zu Tage traten, entstanden die folgenden Ergebnisse in dem Glauben, daß es sich bei der zugrundeliegenden *Reissert*-Reaktion um eine stereoselektive Umsetzung handelt.

Durch eine aktuelle Arbeit von *Gibson et al.*,^[167] der die Reissert-Verbindung **136a** mit Hilfe von Tieftemperatur-NMR untersuchte, wurden diese Ergebnisse bestätigt.

2.1.2 Alkylierung der Reissert-Produkte

Die Alkylierung von *Reissert*-Verbindungen **138** über das entsprechende Anion **139** ist eine seit längerer Zeit untersuchte Reaktion (37).



Für die Deprotonierung sind verschiedene Möglichkeiten beschrieben:

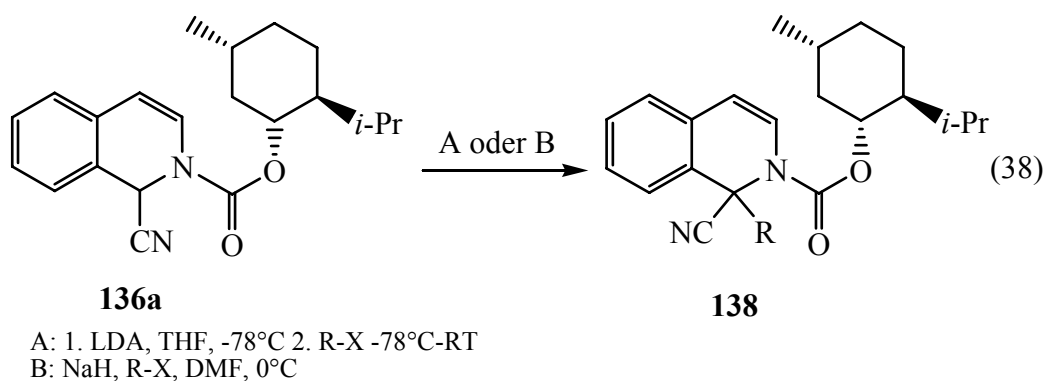
- mit metallorganischen Verbindungen wie Phenyllithium^[168, 169, 170] oder Butyllithium^[171, 172, 173]
- mit sterisch gehinderten, nicht nucleophilen Basen wie LDA^[158, 174]
- mit Natriumhydrid in DMF^[158, 175, 176, 177, 178]
- mit metallischem Natrium in Xylol^[179, 180] oder
- mit Kalium-*tert*-butylat^[181, 182]

Als entsprechende Elektrophile kommen ein ganze Reihe von Verbindungen in betracht:

- Alkyljodide und Benzylhalogenide^[177]
- Lactone^[178]
- Benzaldehyde^[168]
- Acrylnitril als Michaelssystem^[169, 172] sowie
- Cyanate und Thiocyanate^[181, 182]

Die Deprotonierung der Reissert-Verbindung **136a** und anschließendes Abfangen des Anions mit Elektrophilen wurde bisher in unserem Arbeitskreis nur an einem Beispiel verifiziert.^[51, 126] Diese Strategie sollte nun mit einer Varianz an Elektrophilen ausgebaut werden, wobei auch Reste eingesetzt werden sollten, die sich später synthetisch nutzen lassen. Zuerst sollte hierbei die bisher verwandte Variante der Deprotonierung mit LDA in THF eingesetzt werden. Es konnten bei dieser Umsetzung und der anschließenden Reaktion mit verschiedenen funktionalisierten Alkylhalogeniden verschiedene 1,1disubstituierte Dihydroisochinoline **138** dargestellt

werden. Da die Ausbeuten bei der Deprotonierung und anschließenden Reaktion mit Alkylhalogeniden und besonders bei Wiederholungen stark schwankten, was unter Umständen auf die Qualität der LDA-Lösung (Abnahme des Gehaltes an Base im Laufe der Zeit) zurückzuführen ist, entschlossen wir uns, auch auf andere Deprotonierungsmöglichkeiten zurückzugreifen. Es zeigte sich im Rahmen der Diplomarbeit von *Ch. Fuchs*, daß die Deprotonierung mit NaH in DMF sich durch einfache Durchführung und hohe Ausbeuten auszeichnet (Tab. 3).^[183]



Tab. 3: Alkylierung der Reissert-Verbindung **136a**

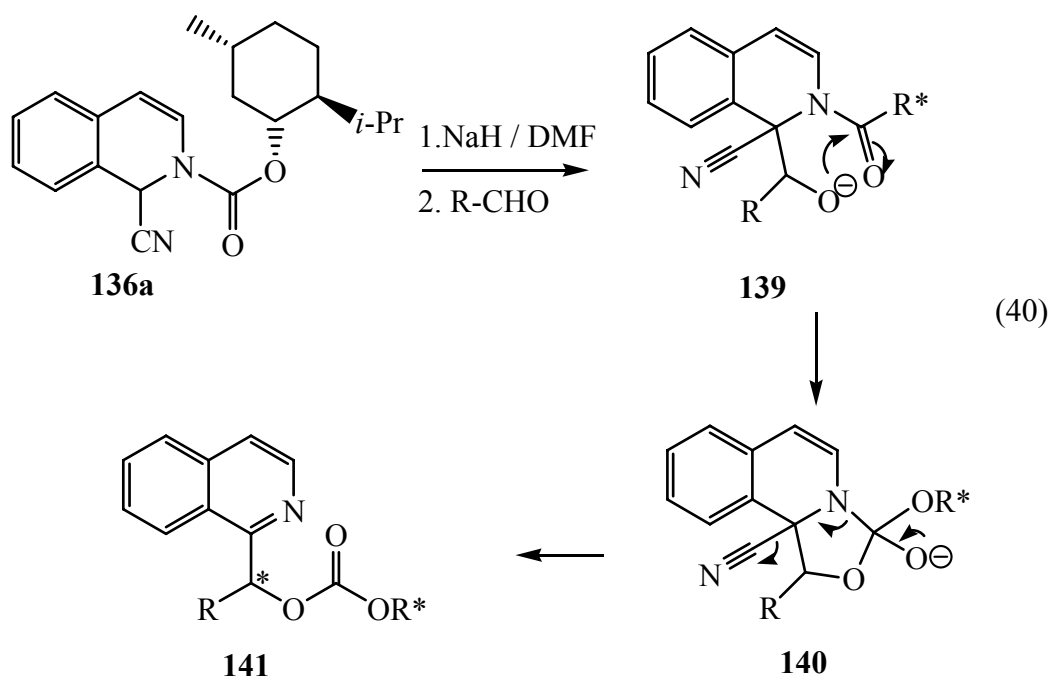
138	A/B	R-X	Ausbeute	138	A/B	R-X	Ausbeute
a	A	Bn-Br	50%	e	A	Br-(CH ₂) ₃ -Br	28%
a	B	Bn-Cl	90% ^a	f	B		99%
a	B	TEBA	69% ^b	g	B		90% ^c
b	A		87%	h	B		69% ^d
b	B		89%	i	B		64% ^e
c	A		84%	j	B		95%
d	A		75%	k	B		82%
d	B		97%	l	B		67% ^f

^a 8% Edukt, ^b 28% Edukt, ^c 10% Edukt, ^d 11% Edukt, ^e 8% Edukt, ^f 12% Edukt


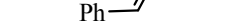
Die Variante zeichnet sich durch eine sehr einfache Reaktionsführung aus, beide Ausgangsstoffe werden vorgelegt und dann mit der Base behandelt, das sich bildende Anion reagiert sofort

mit dem Elektrophil, so daß Nebenreaktionen so gut wie gar nicht auftreten. Es werden die Alkylierungsprodukte in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Wenn äquimolare Mengen des Cyanids **136a** und des Elektrophils R-X eingesetzt wurden, trat meist nur eine nicht vollständige Umsetzung ein und das noch vorhandene Edukt ließ sich nicht säulenchromatographisch abtrennen. Deshalb wurde bei späteren Umsetzungen ein leichter Überschuß an R-X verwendet, der zu reinen Produkten **138** führte. Wir konnten auch zeigen, daß sich Ammoniumsalze gut als Alkylierungsmittel eignen, bei der Reaktion des *Reissert*-Anions mit Triethylbenzylammoniumchlorid wird selektiv der Benzylrest übertragen und es entsteht das gleiche Produkt wie mit Benzylbromid.

Bei der Umsetzung der deprotonierten Reissert-Verbindung **139** (R= CO₂-(-)-Menthyl) mit den Aldehyden (40) konnte das direkte „Aldol“-Produkt nicht isoliert werden, die Reaktion lieferte über die Intermediate **139** und **140** die Aryl-1-isochinolinyl-methylcarbonate **141**.



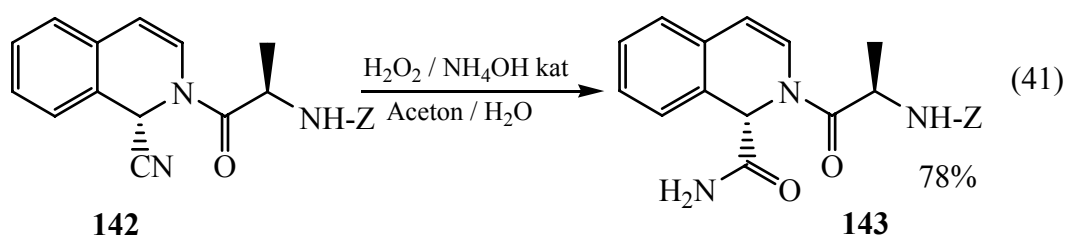
Tab. 4: Umsetzung des *Reissert*-Anions mit Aldehyden

138	R-CHO	Ausbeute
m		73%
n		45%

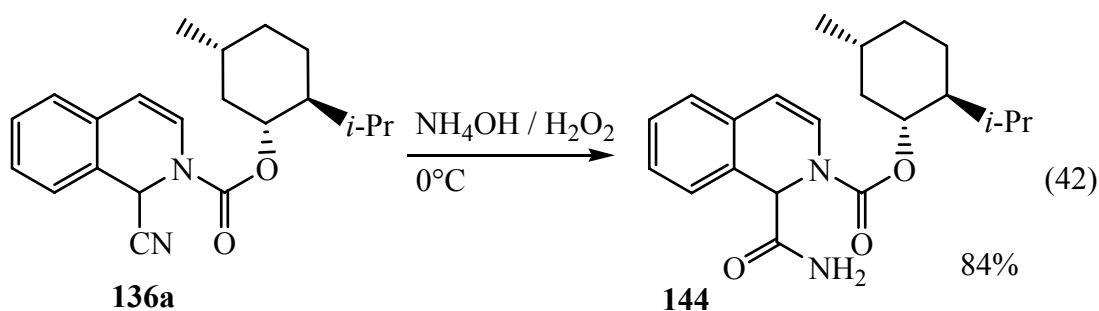
Diese Produkte wurden bereits bei der Umsetzung von *N*-Benzoyl-Reissert-Verbindungen beobachtet^[169]. Dort ist nur Eliminierung von Cyanid möglich, während bei der Verwendung von Alkyloxycarbonyl-Reissert-Verbindungen auch Eliminierung von Alkoholat zu Oxazoloisochinolinen erwartet werden kann.

2.1.3 Folgereaktionen an Reissert-Verbindungen

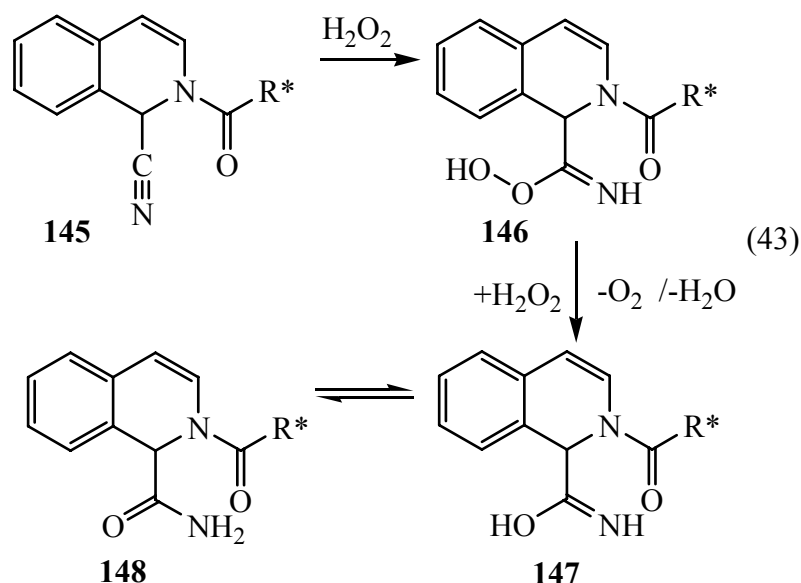
Da die Hydroxyalkylierung des Reissert-Anions mit Aldehyden in dem von uns gewünschten Sinne fehlschlug, versuchten wir nun, durch Transformation der Cyanogruppe neue Funktionalitäten in das Molekül zu bringen. Als erstes wählten wir hier eine schon in unserem Arbeitskreis erprobte Methode zur Verseifung.^[52, 126, 184] Cobb *et al.*^[185, 186] berichteten über basenkatalysierte Überführungen von Nitrilen in Amide mit Hilfe von Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Natriumcarbonat. Unter leicht modifizierten Reaktionsbedingungen entstand aus den Nitril **142** mit Wasserstoffperoxid in Aceton das Amid **143** (41)^[52, 184]. Das Ersetzen von Natriumcarbonat in der Originalvorschrift durch Ammoniumhydroxid-Lösung bewirkte eine schnellere Produktbildung sowie eine Steigerung der Ausbeute von 50% auf 78%



Die Anwendung dieser Bedingungen auf das Nitril **136a** resultierte in dem Säureamid **144** (42). Die säulenchromatographische Reinigung gestaltete etwas schwieriger, da das Amid eine entschieden höhere Polarität als das Cyanid **136a** aufweist. Um das Amid in einer sehr guten Ausbeute isolieren, muß bei der Reaktionsführung aber auf ausreichende Kühlung geachtet werden, da sonst eine Zersetzung des Ausgangsstoffes stattfindet.



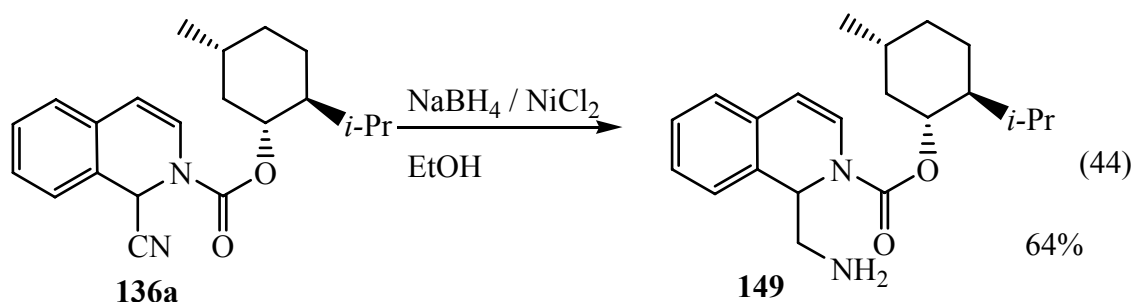
Als Mechanismus wird zuerst ein nucleophiler Angriff des Hydroperoxid-Ions auf das Nitril **145** unter Bildung des Imidoylperoxids **146** formuliert.^[169, 186, 187] Dieses bildet dann unter Sauerstoffabspaltung die Imidocarbonsäure **147**, bzw. das Amid **148** (Schema 43).



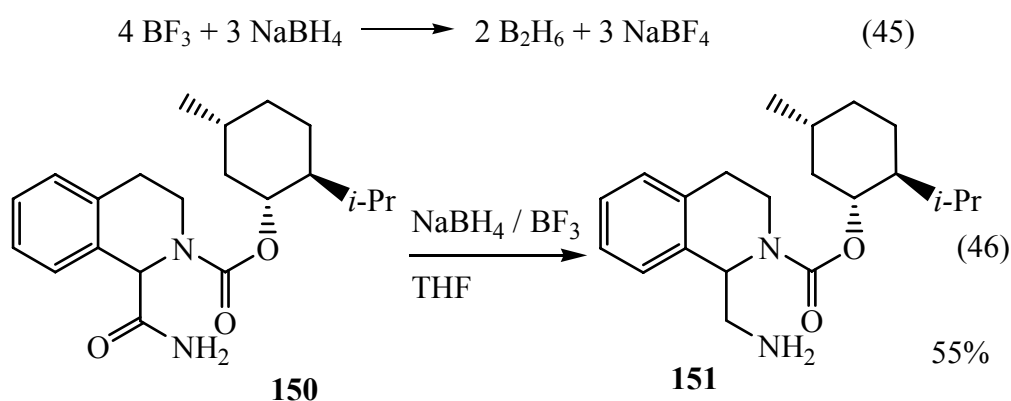
Die bei der Umsetzung von Nitrilen mit Wasserstoffperoxid im alkalischen intermediär entstehenden Peroxocarboximidsäuren **146** sind wirksame Sauerstoffüberträger und können zur Oxidation organischer Substrate genutzt werden.^[188]

Da die Nucleophilie des Amides für spätere Cyclisierungen unter Umständen nicht ausreicht, suchten wir auch nach Möglichkeiten, die Cyanidfunktion direkt in ein Amin zu überführen. Wir griffen dabei auf Arbeiten von *Caddick et al.* zurück, die zur Reduktion eine Mischung aus Natriumborhydrid, welches allein nicht stark genug zur Reduktion wäre, und katalytischen Mengen (hier 10mol%) Nickel(II)-chlorid einsetzten.^[189] Es hat sich schon früh gezeigt, daß solche Mischungen sehr gute Reduktionsmittel sind, da sich intermediär ein Nickel-(II)-borid bildet, welches die Hydrogenierung des Cyanids sehr gut katalysiert.^[189, 190] Diese Methode hat verschiedene Vorteile: 1. Es kann unter relativ milden Reaktionsbedingungen gearbeitet werden, so daß 2. drastische Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid, die auch das Carbat angreifen würden, umgangen werden können. 3. Andere milde Reagenzien wie das gasförmige Diboran können vermieden werden, was die praktische Handhabung erleichtert, des weiteren ist diese Variante, auch unter Nickelkatalyse, nicht immer von Erfolg gekrönt.^[191, 192, 193]

Es gelang uns auf diesem Weg die Darstellung desamins **149** in einer guten Ausbeute (44). Wie beim Amid **144** ist auch hier bei der Säulenchromatographie auf ausreichende Polarität des Laufmittels zu achten.



In einer anderen Herangehensweise hydrierten wir zuerst die Enamindoppelbindung des Amids **144** (s. Kap. 2.1.8) und behandelten das entstandene Tetrahydroisochinolin mit Natriumborhydrid in Gegenwart von BF_3 unterzogen wurde. Dabei wird in situ Diboran erzeugt, welches dann das Amid **150** reduziert.^[194] Ab initio Berechnungen haben ergeben, daß das Reaktionsmedium THF aufgrund von Wechselwirkungen die Bildung des Diborans nach Gleichung 45 fördert.^[195, 196]

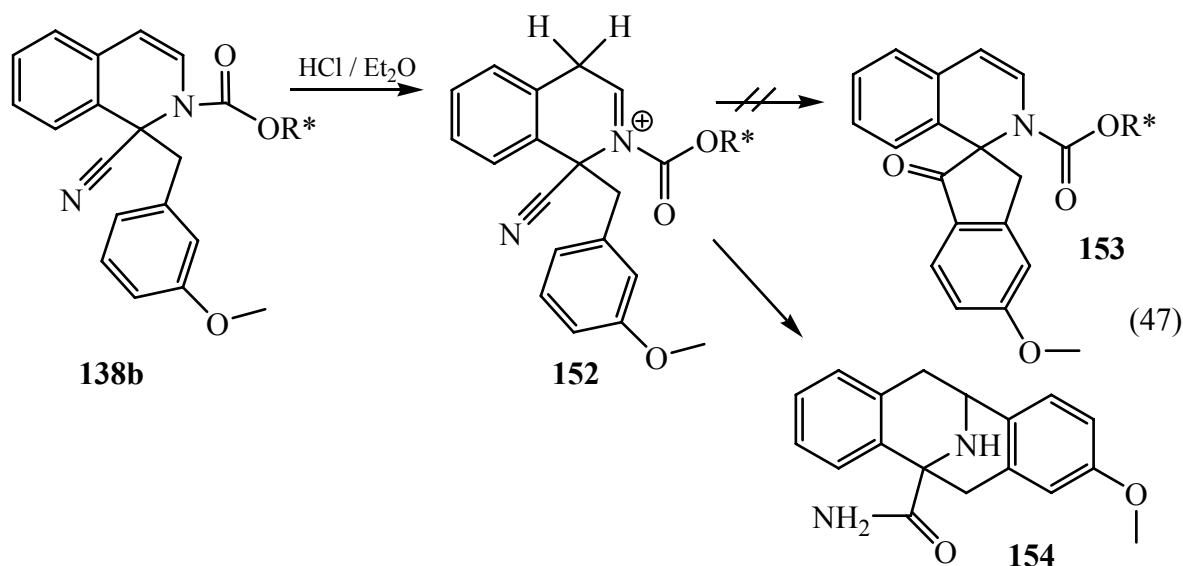


Das Amin **151** konnte in einer guten Ausbeute isoliert werden, da hier aber der Umweg über das Säureamid **144** von Nöten ist, ist die direkte Reduktion des Nitrils unter Nickelkatalyse die Variante der Wahl.

2.1.4 Cyclisierungsreaktionen

2.1.4.1 Intramolekulare Mannich-Reaktion^[183]

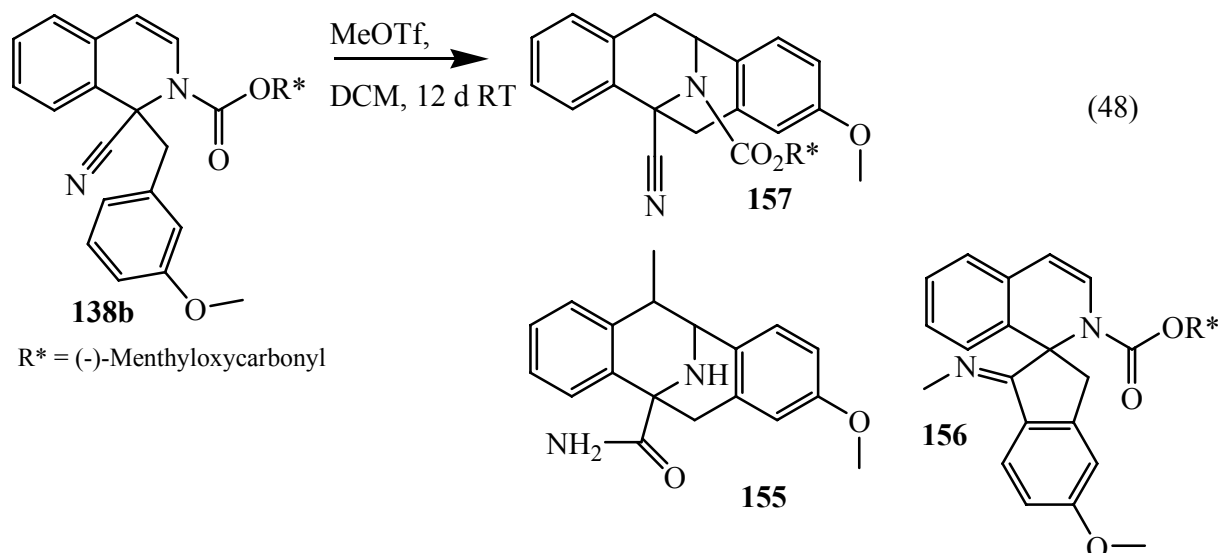
Die Reissert-Verbindung **138b** enthält eine Nitrilfunktion und einen aktivierten Aromaten, somit sollte eine intramolekulare Houben-Hoesch-Reaktion zum Cyclopentanon **153** möglich sein. Unter Standardbedingungen für derartige Reaktionen^[197] (HCl in Et₂O, ohne oder mit 0,1 Äq. ZnCl₂ bei 0 °C über fünf Tage) wurde statt dessen das Produkt **154** in 80% Ausbeute gebildet. Das hier entstandene polycyclische System findet man in den Pavinalkaloiden, **154** hat aber zusätzlich noch eine Carboxamidfunktion am Brückenkopf. So substituierte Substanzen wurden bisher nur einmal bei synthetischen Arbeiten als Nebenprodukt gefunden,^[198] wobei die Autoren anhand der NMR-spektroskopischen Daten nicht feststellen konnten, wie die Ringe verknüpft sind. Die Bildung von **154** erfolgt durch Protonierung des Enamins zu **152** und anschließenden Angriff des aktivierten Aromaten an den Carbonyl-Kohlenstoff des gebildeten Iminiums Salzes im Sinne einer intramolekularen *Mannich*-Reaktion,^[199] begleitet durch Hydrolyse des Menthylcarbamats und Hydratisierung des Nitrils bei der wässrigen Aufarbeitung.



Diese Cyclisierung ließ sich schneller mit HBr in AcOH durchführen, lieferte dabei aber schlechtere Ausbeuten. Ein Versuch der Houben-Hoesch-Reaktion an **138b** mit BF₃·Et₂O als Lewis-Säure mißlang ebenfalls. Nach Einwirkung von 4 Äq. in Et₂O für 16 h bei RT konnte nur das Edukt sauber quantitativ zurückgewonnen werden. Eine Behandlung bei höheren Temperaturen (80°C) führte zu Verharzung.

Bei einem Versuch, die Houben-Hoesch-Reaktion über ein Methylnitriliumsalz^[199] zu erzwingen (48), wurde aber weder das vermutete System **155** (über Methylierung der Enamin-

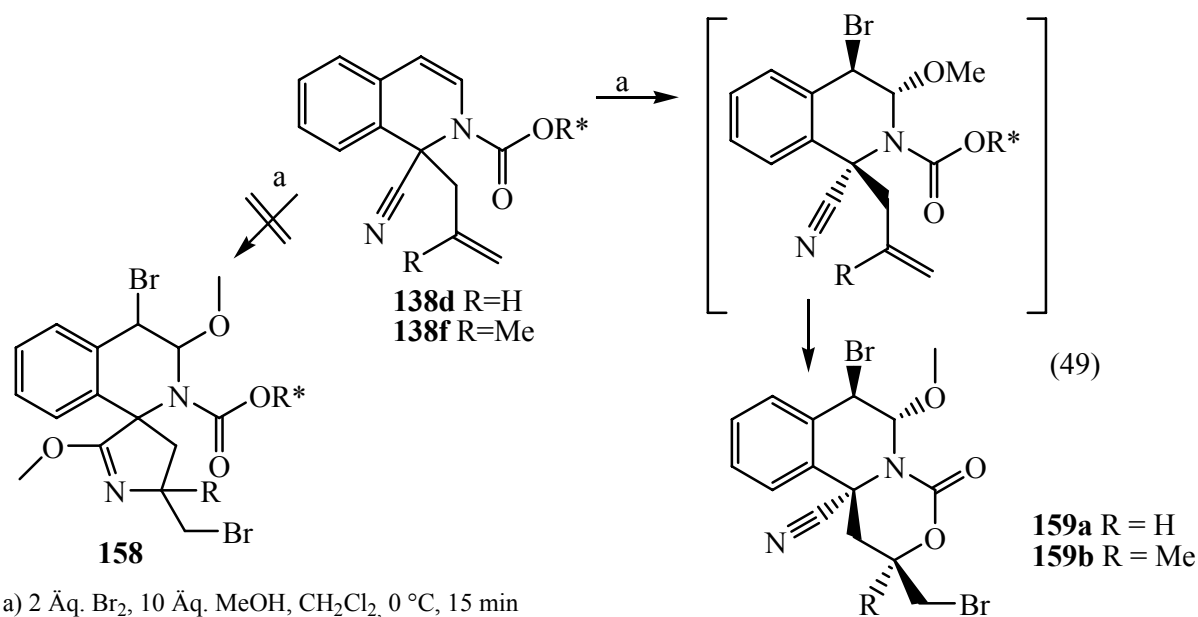
doppelbindung) noch die Spiroverbindung **156** (über das *N*-Methylnitriliumsalz), sondern **157** in 65% Ausbeute erhalten, welches vermutlich durch Spuren von Trifluormethansulfonsäure im Methyltriflat entstanden ist. Somit ist diese intramolekulare *Mannich*-Reaktion auch mit katalytischen Mengen Säure unter Erhalt des Nitrils und des Carbamats durchführbar.



2.1.4.2 Halocyclisierungen an alkylierten Reissert-Verbindungen^[183]

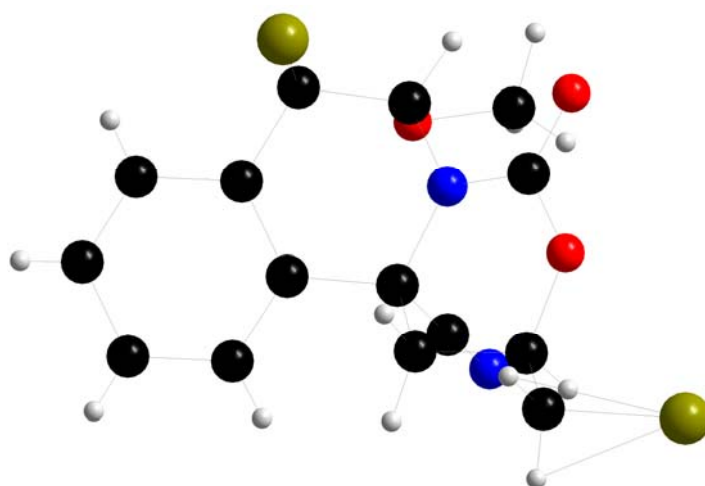
Das Carbokation für die Ritter-Reaktion (*N*-Alkylierung von Nitrilen mit anschließender Hydratisierung zum *N*-Alkyl-Carbonsäureamid) kann durch Protonierung von Alkenen, Protonierung und Dehydratisierung von Alkoholen oder durch Reaktion von Alkenen mit Halogenen erzeugt werden.^[200, 201] Die Reaktion der 3,4-Doppelbindung von unsubstituierten Reissert-Verbindungen mit Brom und Methanol ist bereits bekannt und führt zu 4-Brom-1-cyano-3-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, wobei diese 1,4-*cis* und 1,3-*trans* und 3,4-*trans* konfiguriert sind.^[202, 203] Unter diesen Reaktionsbedingungen sollten nun allyl- und methallyl-substituierte *Reissert*-Verbindungen **138f** und **138g** nach Brom-Alkoxylierung der 3,4-C-C-Doppelbindung unter nochmaligem Angriff von Br₂ über ein intermediäres Bromoniumion und Angriff am Nitril-Stickstoffatom Halolactame bilden,^[204] die bei wasserfreiem Arbeiten in Form ihrer O-Methylisoamide **158** isoliert worden wären. Statt dessen griff das Bromoniumion, welches sich bei dem Angriff von Brom an die Alkendoppelbindung bildet, intramolekular am Carbonyl-Sauerstoff des Carbamats an, so daß unter Abspaltung des Menthylloxysterests die 1,3-Oxazino[4,3-*a*]isochinoline **159** isoliert werden konnten. Eine derartige Synthese 11b-substituierter 1,3-Oxazino[4,3-*a*]isochinolin-4-one ist bisher unbekannt, es gab bisher nur einen Zugang, der von 1-(2-hydroxyalkyl)-tetrahydroisochinolin und Chloroformiaten ausgeht.^[205, 206, 207] Durch Verwendung von PyHBr₃ statt Br₂ ließ sich Ausbeute an **159b** auf 66% steigern.

(49)

Tab. 5: 1,3-Oxazino[4,3-a]isochinoline **159**

159	R	Variante mit	Ausbeute
a	H	Br_2	35 %
b	Me	$PyHBr_3$	66 %

Die Struktur der 1,3-Oxazino[4,3-a]isochinoline **159** konnte durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse belegt werden (Abb. 6).

Abb. 6: Röntgenkristallstruktur eines Enantiomers von **159a**

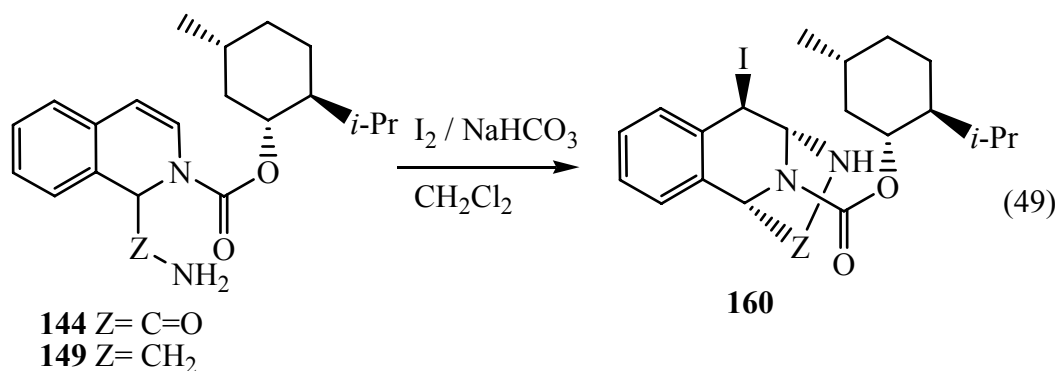
Sie zeigt, daß das Bromatom in der 4-Position des Isochinolinrings auf der konkaven Seite des schüsselförmigen 1,3-Oxazino[4,3-a]isochinolin-ringsystems zu finden ist. Da der Angriff bei schalenartigen Ringsystemen bevorzugt von der konvexen Seite erfolgt, das Bromatom aber

auf der konkaven Seite liegt, muß man in diesem Fall davon ausgehen, daß die Brom-Alkoxid-Addition an die Enamineinheit vor der Bildung des Oxazinrings stattfindet, was auch mit den Überlegungen übereinstimmt, daß eine Enamindoppelbindung reaktiver als eine „normale“ ist.

2.1.4.3 Halocyclisierungen mit Reissertfolgeverbindungen

Nach den bisherigen Ergebnissen bei den Halolactonisierungen bot es sich an, diese auch auf das Säureamid **144** und das Amin **149** anzuwenden. Die sich bildenden funktionalisierten 7,8-Benzo-4,9-bisaza-bicyclo[3.3.1]nonan(on)e **160** stellen eine interessante Substanzklasse innerhalb der Isochinolin-Alkaloide dar. So sind z.B. bicyclische N/O-Acetale oder Aminale in einer ganzen Reihe von Naturprodukten wie Quinocarcin, Tetrazomin und den Bioxalomycinen zu finden, die eine gute antitumorale oder antimikrobielle Aktivität zeigen.^[208, 209, 210, 211] Gegenwärtig sind auf diesem Gebiet mehrere Gruppen aktiv, als ein Beispiel ist die Gruppe um *Langer* zu nennen, die ausgehend von Isochinolin, Chloroformiaten und Bistrimethylsilyloxaketenacetale zuerst die reissertanalogen Reaktionen durchführten und dann die entstehenden Säuren mit Jod cyclisierten.^[212, 213]

Wir versuchten nun, diese Verfahrensweise auf unsere aminohaltigen Produkte **144** und **149** zu übertragen (49). Nach Behandlung mit Jod in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat konnten wir die Cyclisierungsprodukte **160** isolieren. Der drastische Ausbeutenunterschied ist wahrscheinlich auf die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel zurückzuführen, da das Aminoal **160b** säurelabiler als das Acylaminal **160a** ist. Auch hier ist der gleiche stereochemische Verlauf der Reaktion wie bei den Halocyclisierungen an alkylierten Reissert-Verbindungen zu beobachten (siehe Kap. 2.1.4.2), das Jod greift *trans* relativ zum Rest in der 1-Position an, und die Cyclisierung erfolgt als *cis*-Anellierung auf der entgegengesetzten Seite.

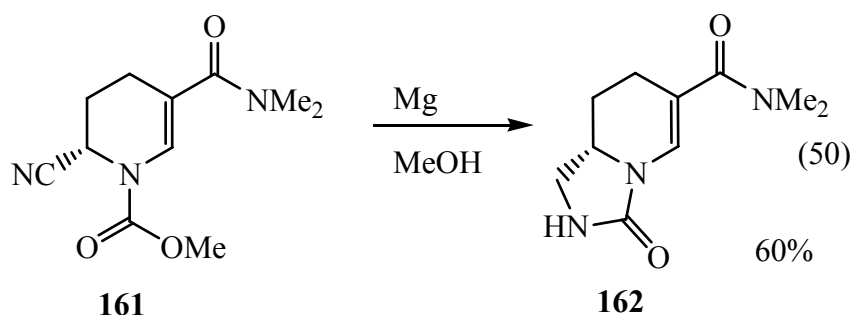


Tab. 6: Halocyclisierungen

160	Z	Ausbeute
a	C=O	98%
b	CH ₂	21%

2.1.4.4 Cyclisierungen mit Grignard-Reagenzien

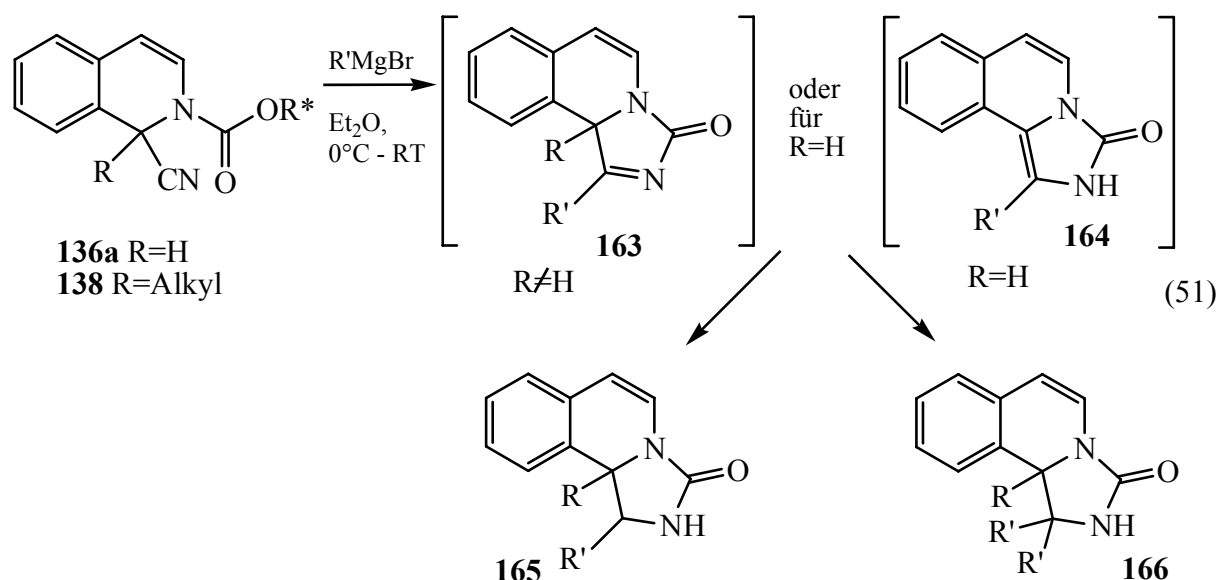
In der Literatur ist eine Umsetzung von Reissert-Verbindungen mit Grignard-Reagenzien bekannt. Hierbei wirkte Methylmagnesiumbromid aber lediglich als Base zur Deprotonierung des aciden 2-Prottons in 1-Benzoyl-2-cyano-1,2-dihydrochinolin.^[187] Es sind aber auch Additionsreaktionen mit Grignard-Verbindungen an die Cyanogruppe beschrieben. So behandelte *Shibasaki* die Reissert-Verbindung **161** mit Magnesium und erzielte so einen Ringschluß des reduzierten Nitrils mit dem Carbat zum Harnstoff **162** (50).^[130]



Wir wollten nun testen, ob sich diese Reaktion auch auf unsere Systeme **136** und **138**, also sowohl die alkylierten als auch die reinen *Reissert*-Verbindungen, mit Grignard-Reagenzien übertragen läßt.^[183]

Die Behandlung mit *Grignard*-Reagenzien zeigte eine interessante Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes und -produktes von der Art des angreifenden Substituenten (51). Methylmagne-

siumbromid reagierte mit den 1-alkylierten Cyanid **138a** und **138k** zu trisubstituierten Imidazo[5,1-a]isochinolinonen **166**, indem zwei Methylgruppen in das Produkt eingebracht werden, während nur eine Ethylgruppe bei der Reaktion von **138a** und **138d** mit Ethylmagnesiumbromid übertragen wird. Dem schließt sich eine *Grignard*-Reduktion an, die schneller stattfindet als eine *Grignard*-Addition. In beiden Fällen kann man davon ausgehen, daß zuerst das *Grignard*-Reagenz mit der Cyanogruppe des Nitrils **136** und **138** in Sinne einer Addition reagiert und das resultierende Imin, oder besser Imid, die Carbamateinheit nucleophil angreift und unter Cyclisierung und Eliminierung von (-)-Menthol das Imidazo[5,1-a]isochinolinon **163** bildet. Die Imineinheit des Imidazoisochinolinons **163** ist wahrscheinlich sterisch abgeschirmt, so daß eine Reduktion eher als eine 1,2-Addition mit Ethylmagnesiumbromid stattfindet. Bei der Verwendung von Methylmagnesiumbromid ist ein *Grignard*-Reduktion *per se* nicht möglich, und deswegen ist hier ein zweiter Angriff des *Grignard*-Reagenzes zu beobachten.

Tab. 7: Imidazoisochinoline **165**, **166**

	R	R'	Ausbeute
165a	Allyl	Et	39 %
165b	Bn	Et	27 %
166a	H	Allyl	56 %
166b	n-Bu	Me	66 %
166c	Bn	Me	65 %
166d	Bn	Allyl	51 %

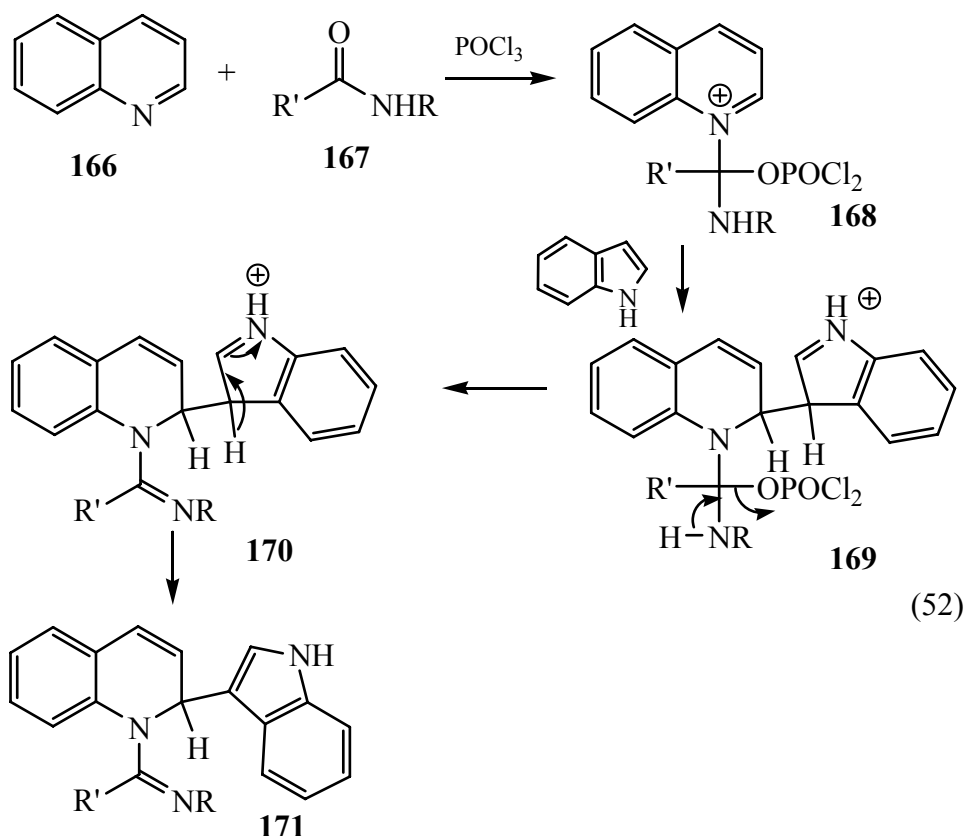
Nicht alkylierte *Reissert*-Verbindungen **136** können eine ähnliche Bildung von Imidazo-[5,1-a]-isochinolin-3-onen eingehen, was die Bildung des diallylierten Produktes **166a** beweist. Das

Nebenprodukt **164** zeigt, daß sich in diesem Fall nicht das Ketimin **163** als Zwischenprodukt bildet, sondern das Enamin **164**, welches aufgrund seiner Aromatizität stabiler ist und wahrscheinlich aus dem Ketimin durch eine 1,3-Protonenverschiebung entsteht. Das Zwischenprodukt **164** konnte in 33% Ausbeute isoliert werden.

2.1.5 Reaktionen von *N*-(1*R*)-Menthylloxycarbonylisochinoliniumsalzen mit elektronenreichen Aromaten

Da man bei der *Reissert*-Reaktion auf ein Nucleophil (Cyanid) beschränkt ist, suchten wir nach anderen Kohlenstoff-Nucleophilen, die eine Addition an Isochinoliniumsalze eingehen können. Es fiel dabei die Wahl auf die Gruppe der elektronenreichen Aromaten, wobei wir sowohl π -Überschußheteroaromaten wie Indole, Pyrrole, Thiophene, Thiazole oder Furane als auch Aromaten mit starken Elektronendonatoren als Substituenten wie Aniline oder Phenole ins Auge faßten.

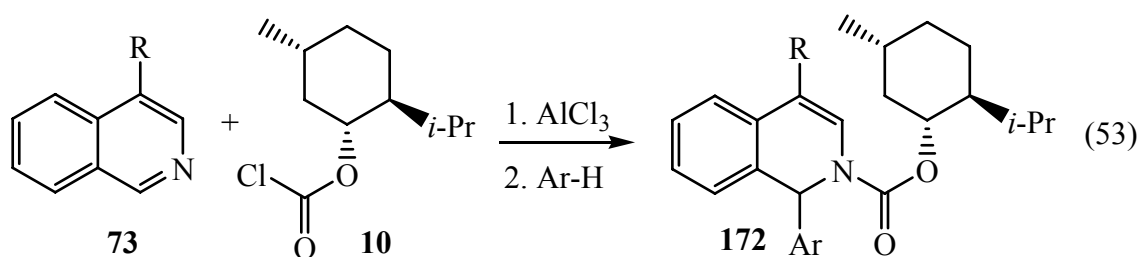
Die Anfänge dieser Chemie sind eindeutig beim Indol zu sehen, hier konnten erstmalig von *Dobeneck* und Mitarbeiter eine Reaktion zwischen Pyridin, Benzoylchlorid und Indol beobachten.^[214, 215] die entstandenen Produkte sind relativ stark oxidationsempfindlich, was nicht weiter verwundert, da die Rearomatisierungstendenz bei Dihydropyridinen sehr groß ist. Diese Beobachtungen ließen sich sowohl auf andere 6-Ring-N-Heterocyclen wie Chinolin, Isochinolin, Lepidin und Phenanthridin als auch auf andere Nucleophile wie 2-Methylindol, Skatol sowie Cyanessigester, Malodinitril, Benzylcyanid, Acetylaceton bzw. Malonester als nicht-heterocyclische Verbindungen übertragen, wobei Ausbeuten bis 82% erzielt wurden. Die Gruppe um *Sheinkman*^[216, 217, 218, 219, 220, 221, 222] griff diese Ergebnisse auf und untersuchte hier hauptsächlich die Variation der Acylkomponente. Es konnten *Reissert*-ähnliche Verbindungen aus Reaktionen von Isochinolin und Indol mit Hilfe von Carbonsäurechloriden, mit Phosphin-, Phosphon- und Phosphorsäuresesterchloriden, mit Sulfonsäurechloriden, mit Isocyanaten und Isothiocyanaten sowie mit Chlorformiaten erhalten werden. Die Verwendung von Sulfonsäurechloriden wurde weiterhin von *Skrypnik und Vasileva* untersucht.^[223, 224] *Yadav et al.* verifizierten *Reissert*-analoge Reaktionen von Chinolinium- und Isochinoliniumsalzen mit Indolen unter Cer-(III)-chloridkatalyse.^[225] Als eine Alternative haben *Ryan et al.* Carbonsäureamide **167** in Gegenwart von POCl₃ zur Herstellung von N-Analogen der sonst üblich *N*-Acylverbindungen **171** eingesetzt (52).^[226, 227, 228]



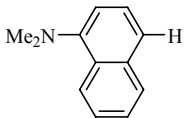
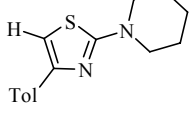
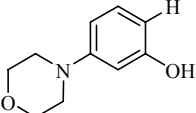
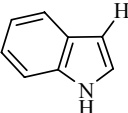
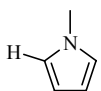
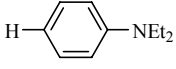
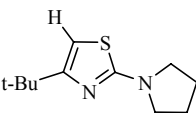
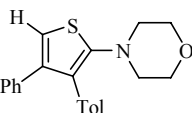
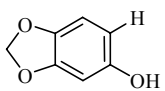
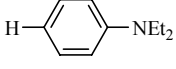
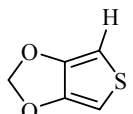
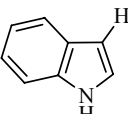
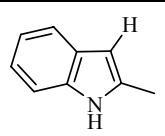
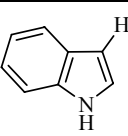
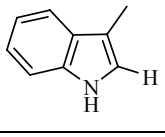
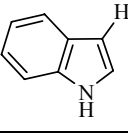
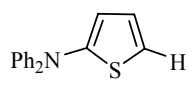
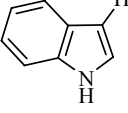
In der nicht kondensierten Reihe haben *Sheinkman et al.* Furane,^[229] Pyrrole,^[230, 231] sowie Thiophene und Selenophene^[232] an ähnliche *N*-Acyliminiumsalze addieren können. In der Thiazol- und Oxazolreihe ist sich der Einsatz von silylierten Verbindungen notwendig, da es sonst zu einer doppelten Reaktion kommt und man die „Dimeren“ erhält (*Dondoni*^[233]).

In der Benzolreihe macht sich die Anwesenheit von Elektronendonatoren wie Dimethylaminogruppen für *Mannich*-artige Reaktionen mit *N*-Acyliminiumsalzen bezahlt.^[222, 234, 235, 236]

Wir versuchten nun, verschiedene elektronenreiche Aromaten und Heteroaromaten mit dem aus Isochinolin **73** und Chlorameisensäurementhylester **10** in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid gebildeten Iminiumsalz **135** zur Reaktion zu bringen (53) (Tab. 8).



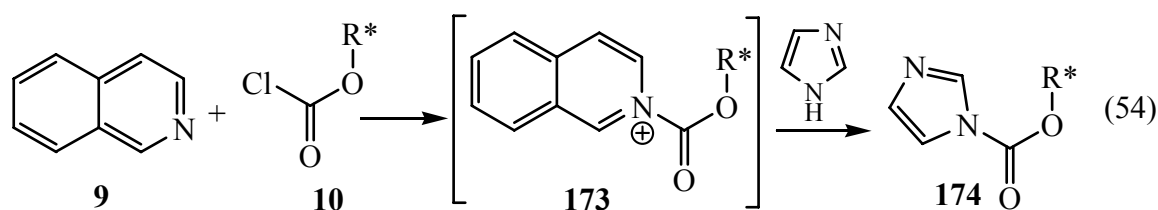
Tab. 8: Mannich-Produkte **172** aus der Reaktion von Isochinoliniumsalzen mit elektronenreichen Aromaten

172	R	Ar-H	Ausbeute	172	R	Ar-H	Ausbeute
a	H		57%	j	H		66%
b	H		70%	k	H		83%
c	H		42%	l	H		77%
d	H		62%	m	H		51%
e	H		33%	n	Br		70%
f	H		39%	o	Br		93%
g	H		75%	p	Ph		82%
h	H		77%	q	4-Cl-Ph		quant
i	H		83%	r	4-F-Ph		quant.

Es zeigte sich, daß hierfür Indole, Thiophene, Thiazole, Pyrrol und elektronendonorsubstituierte Benzole bzw. Naphthaline geeignet sind. Die *Mannich*-Produkte **172** wurden in moderaten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Hinsichtlich des sterischen Verlaufes der Reaktion zeigte sich ein ähnliches Problem wie bei den *Reissert*-Verbindungen **136a-c**. Die Produkte erschienen im NMR-Spektrum als eine Verbindung. Diastereomere waren nicht erkennbar. Eine Auftrennung in der DC oder bei der Säulenchromatographie war nicht möglich. Auch in der RP-HPLC wurde für die Substanzen **172** jeweils nur ein Peak erhalten. Die chirale HPLC lieferte unter den Bedingungen, bei denen die Produkte **136d** und **136e** zwei Signale zeigten, für **172a**

nur einen Peak, so daß für die Reaktion (53) von einem stereoselektiven Reaktionsverlauf auszugehen war. Nach Vorliegen der Röntgenkristallstrukturanalyse für die *Reissert*-Verbindung **136a** (s. Abb. 4, S. 36), die ein 1:1 Diastereomerengemisch zeigte, wurden die Verbindungen **172** noch einmal untersucht. Nach Optimierung der Bedingungen für die chirale HPLC kam es auch hier zu einer Aufspaltung in jeweils zwei Peaks im Verhältnis 1:1. Somit ist auch für die Reaktion von *N*-(1*R*)-Menthylloxycarbonylisochinoliniumsalzen mit elektronenreichen Aromaten von einem nicht stereoselektiven Verlauf auszugehen. Eine Kristallisation blieb trotz intensiver Bemühungen erfolglos, die Produkte **172** fallen entweder als Schäume oder als Öle an.

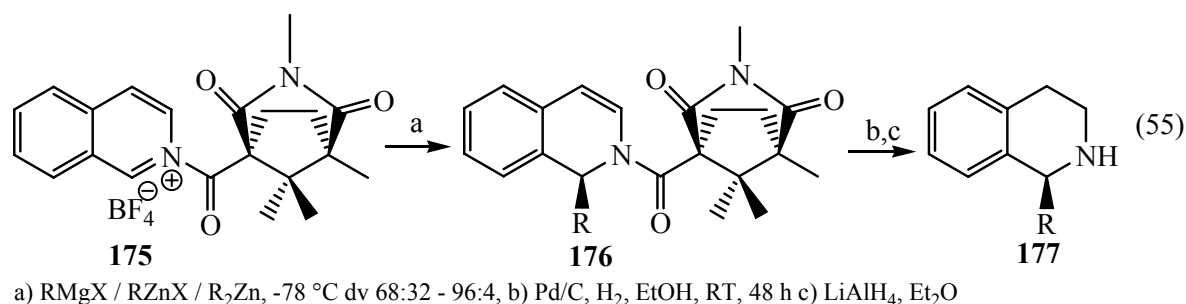
Unerwartet versagte die Reaktion mit *N*-(1*R*)-Menthylloxycarbonylisochinolinium-salzen bei manchen Elektronenüberschußheteroaromaten wie Furan und auch Benzofuran. Auch reines Thiazol und 2-Aminothiazol reagierten unter analogen Bedingungen nicht zu den gewünschten *Mannich*-Produkten, es konnten nur die Ausgangsstoffe isoliert werden. Im Vergleich zu den erfolgreich umgesetzten substituierten Thiazolen (Eingang **d** und **j**) zeigten die Imidazole (sowohl *N*-substituiert als auch unsubstituiert) einen anderen Reaktionsverlauf. Sie reagierten mit dem *N*-(1*R*)-Menthylloxycarbonylisochinoliniumsalz **173** unter Angriff am Carbonyl-Kohlenstoff der Carbamatgruppierung durch das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms in der 3-Position unter Abspaltung von Isochinolin und das Menthyl-1*H*-imidazol-1-carboxylat **174** wurde erhalten. Im Falle des *N*-Methylimidazols konnten wir sogar das zu **174** entsprechende *N*-Methyl-Imidazoliniumsalz nachweisen. Auch Benzotriazol reagiert in dieser Art und Weise unter Abspaltung des Menthylloxycarbonylrestes.



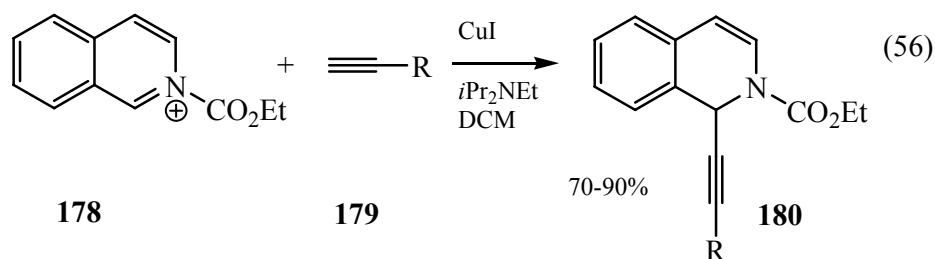
Wir versuchten nun, die Bandbreite der Nucleophile für die Addition an das Iminiumsalz **173** unter Einbeziehung von Sauerstoff- und Stickstoff-Nucleophilen weiter zu erhöhen. Beispiele mit solchen Nucleophilen sind an anderen *N*-Acyliminiumsalzen beschrieben worden.^[237, 238] Leider reagierten die von uns gewählten Verbindungen TMS-Morpholin, TMS-Azid und TMS-Triflat unter den Bedingungen, die sich bei der *Mannich*-Reaktion (53) bewährt hatten, nicht.

2.1.6 Reaktionen von *N*-(1*R*)-Menthylloxycarbonylisochinoliniumsalzen mit metallorganischen Verbindungen

Wie schon gezeigt, stellt das aus *N*-Heterocyclen und Carbonsäurechloriden entstehende Iminiumsalz ein interessantes Objekt dar, um durch Addition anderer Nucleophile stereoselektiv quaternäre C-Atome aufzubauen. Vorversuche hatten ergeben, daß sich C-Nucleophile in der Form von Grignard-Verbindungen oder Zinn-Verbindungen sehr gut an das Iminiumsalz addieren lassen.^[126] Prinzipiell nimmt dieses Gebiet innerhalb der Iminiumsalze einen hohen Stellenwert ein (siehe Einleitung Kap. 1.2.1 & 1.2.2). Besonders sei hier nochmals an die Ergebnisse von *Wanner et al.* erinnert, die von Camphansäure abgeleitete Auxiliare für die C-C-Bindungsknüpfung einsetzen.^[72, 74] Mit diesem Auxiliar gelang es, eine große Anzahl Alkyl, Aryl- und Heteroaryl-Metallverbindungen an Isochinolin zu addieren. Die erzielten Ausbeuten und Stereoselektivitäten reichten bis zu 90% (55).



Wie aus Arbeiten von *Yadav et al.*^[239] hervorgeht, eignen sich für die Addition an *N*-Acylisochinoliniumsalze auch terminale Alkine **179** in Gegenwart von Kupfer(I)-jodid (56). Offensichtlich kommt es ähnlich wie bei der *Sonogashira*-Reaktion zur intermediären Bildung von Alkynyl-Kupfer-Spezies. Die Reaktion ist auch für Chinoline und Pyridine geeignet.

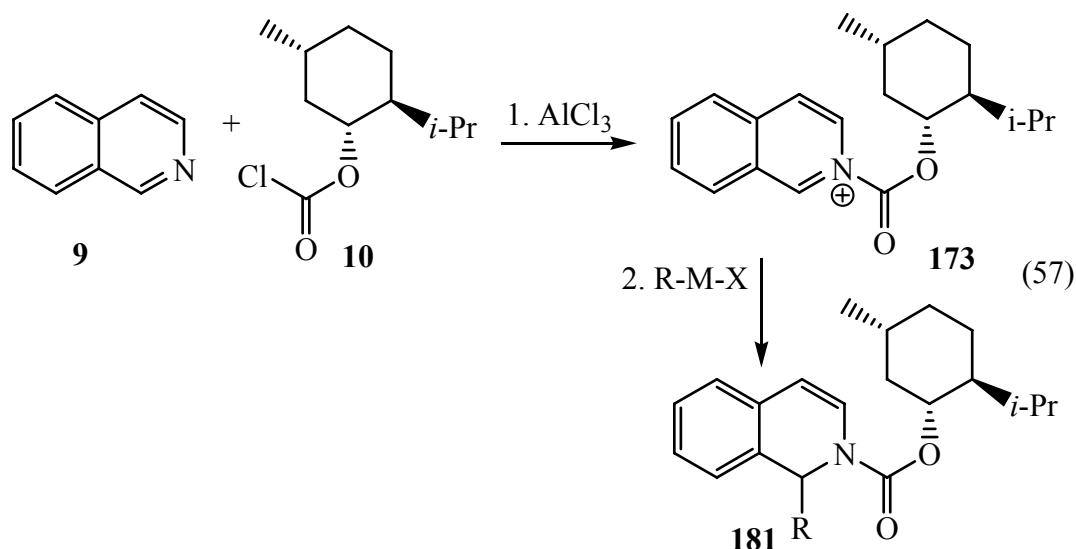


Alternativ lassen sich Alkynylreste, besonders Ethynyltrimethtylsilan, unter Iridium-Katalyse an Iminiumsalze zu Trimethylsilylethynyl-1,2-dihydrochinolinen und -isochinolinen addieren.^[240]

An *N*-Acylpyridiniumsalze können weiterhin Alkynylzinnverbindungen addiert werden. Dabei beobachteten *Yamaguchi et al.*^[241] hauptsächlich einen Angriff in der 2-Position, was wahr-

scheinlich auf das Vorhandensein von 3-Acylgruppen zurückzuführen war, die zu einer Komplexierung zwischen Carbonyl-Sauerstoff und Metall Anlaß geben können.

Wir brachten nun das aus Isochinolin und Chlorameisensäurementhylester abgeleitete Iminiumsalz **173** mit verschiedenen metallorganischen Verbindungen zur Reaktion (57) (Tab. 9).



Tab. 9: Addition von Metallorganen an *N*-Menthylloxycarbonylisochinoliniumsalze

Nr.	181	R-M-X	LM	Ausbeute	DV
1	a	Ph-Mg-Br	THF	82%	55:45
2	a	Ph ₂ Zn	THF	76%	64:36
3	a	Ph ₂ Zn	Ph-CH ₃	78%	70:30
4	b	3-MeO-Ph-Mg-Br	THF	60%	1:1
5	c	4-Br-Ph-Mg-Br	THF	62%	1:1
6	d	Bn-Mg-Br	THF	55%	60:40
7	d	Bn ₂ Zn	THF	87%	60:40
8	e	3-MeO-Bn-Mg-Br	THF	52%	60:40

Wieder ließen sich die Diastereomerenverhältnisse der Produkte nicht aus den NMR-Spektren ermitteln. So sind z.B. die Protonen-Spektren der Produkte **181a** für die Umsetzungen 1 und 3 (vgl. Tab. 9) identisch, obwohl deutlich unterschiedliche Isomerenverhältnisse vorliegen. Bei der Reinigung durch Säulenchromatographie zeigte sich keine Auftrennung. Es gelang aber, die Diastereomere mit Hilfe der HPLC zu trennen und somit die Verhältnisse zu bestimmen. Die Produkte wurden in Ausbeuten bis zu 87% erhalten, die Stereoselektivitäten erreichten leider nur Maximalwerte von 70:30. Trotzdem sind sie somit deutlich besser als bei den mit anderen

C-Nucleophilen erhaltenen Produkten **136** und **172**. Der Grund, warum gerade bei den metallorganischen Verbindungen, die in der Reihe aller bisher eingesetzten Nucleophile die reaktivsten sind, höhere Stereoselektivitäten beobachtet wurden, ist unseres Erachtens in der Komplexierung des Metalls an den Carbonyl-Sauerstoff des Menthylcarbamats **182** zu sehen. So kommt es zu einer Vororientierung und eine Seite des Iminiumsalzes wird dann durch den Menthylrest abgeschirmt (58).^[242] Eine geometrieoptimierte Struktur des Übergangszustandes **182** unterstützt diese Theorie (Abb. 6), so daß die Additionsprodukte **181** die (*R*)-Konfiguration aufweisen sollten. Diese Komplexierung ist bei den anderen Nucleophilen nicht möglich.

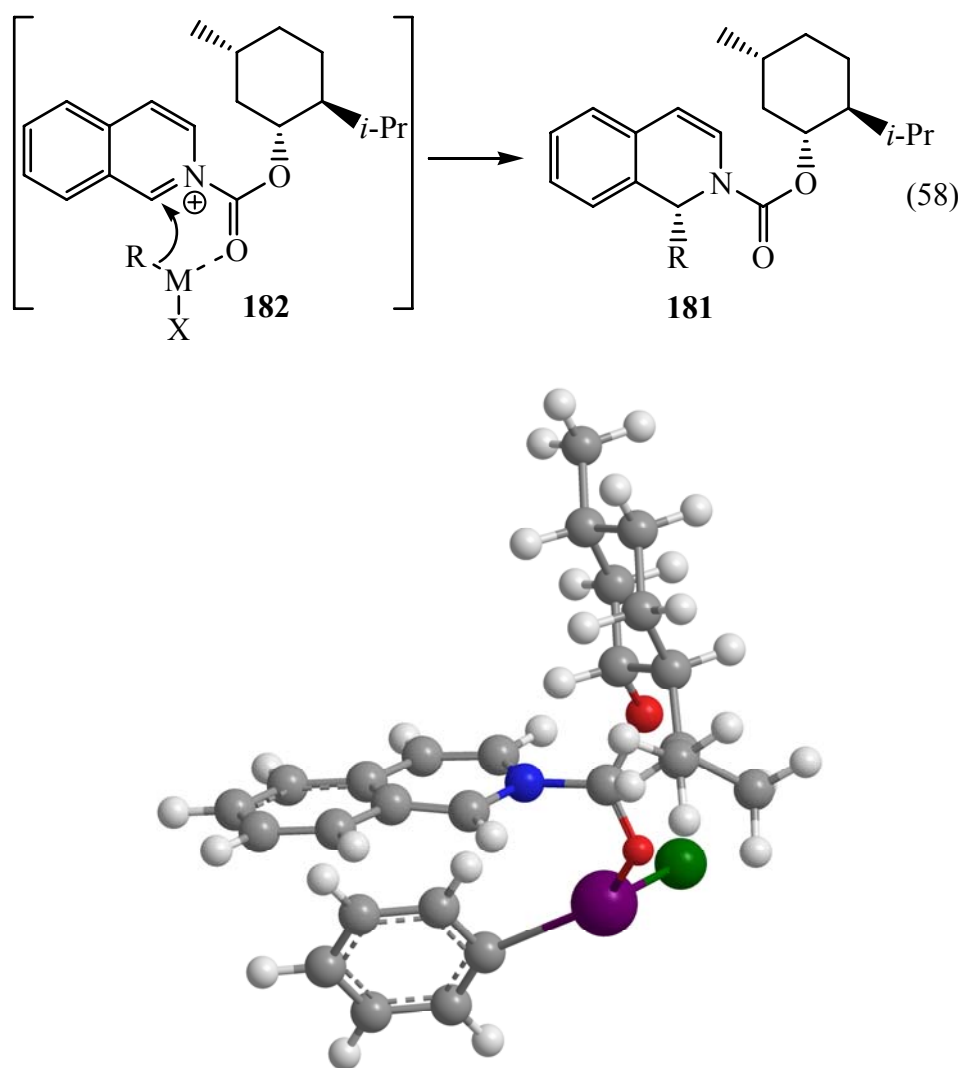


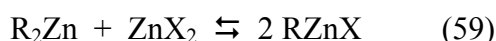
Abb. 7: MM2-geometrieoptimierte Struktur des Übergangszustandes **182** (R=Ph)

Leider gelang es nicht zu ermitteln, welches der stereoisomeren Produkte das Haupt- bzw. Nebenprodukt darstellt, um das gezeigte Stereomodell weiter experimentell zu stützen.

Die Diastereoselektivität ist vom Organometall-Reagenz und Lösungsmittel abhängig. So konnte bei der Umsetzung des *N*-(1*R*)-Menthylloxycarbonylisochinolinium-salzes **173** mit Di-

phenylzink (welches frisch aus Phenylmagnesiumbromid und Zinkchlorid hergestellt wurde) eine eindeutige Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses von 55:45 zu 64:36 verzeichnet werden. Der Grund ist hier sehr wahrscheinlich in der geringeren Reaktivität von Zinkorganylen im Vergleich mit *Grignard*-Verbindungen zu sehen. Die nochmalige Verbesserung des Verhältnisses beim Wechsel des Lösungsmittels von THF zu Toluol ist auf die fehlende Komplexierungsmöglichkeit des Toluols im Vergleich zum THF zu sehen. Bei der Reaktion in THF konkurrieren gewissermaßen das Lösungsmittel und der Carbonyl-Sauerstoff um die Koordination mit dem Metall. Da bei Toluol diese Konkurrenz wegfällt, bleibt als einzige Möglichkeit nur noch das Carbamat.

Als weitere Erklärung ist das Assoziationsverhalten von zinkorganischen Verbindungen aufzuführen. Diorganozinkverbindungen liegen zwar normalerweise als Monomer in einer linearen Geometrie vor,^[243] doch in Gegenwart von Zinksalzen ist auch hier ein *Schlenk*-ähnliches Gleichgewicht zu beobachten (59).^[244]



Von den dabei intermediär entstehenden Organozinkhalogeniden ist ein lösungsmittelabhängiges Aggregationsverhalten bekannt. Sie bilden in koordinierenden Lösungsmitteln 1:1 Monomer-LM-Komplexe, während in nicht koordinierenden Lösungsmitteln Dimer-, Trimer-, Tetramer- oder Polymerstrukturen vorliegen können.^[245, 246] Durch diese Aggregation könnte die Reaktivität herabgesetzt werden. Aus diesen Gründen war es möglich, die Stereoselektivität auf ein Verhältnis von 70:30 zu erhöhen.

Vergleicht man diese Ergebnisse (Tab. 8) mit denen von *Comins* in der Pyridin-Reihe,^[119, 242] zeigt sich ein ähnliches Ausmaß der Stereoselektivitäten. So erzielte *Comins* bei der Umsetzung von 4-Methoxypyridin mit Menthylchloroformiat und Phenylmagnesiumchlorid einen Diastereomerenüberschuß von 34%,^[119] wir konnten unseren Wert von 10% bei der Verwendung des *Grignard*-Reagenzes auf 40% beim Zinkorganyl steigern. Höhere Werte wurden von *Comins* nur durch zusätzliche voluminöse Silylsubstituenten in 3-Position erreicht. Bei der Reaktion von Silyl-Magnesiumverbindungen mit 4-Methoxypyridiniumsalzen konnte das Diastereomerenverhältnis von 56:42 auf bis zu 73:27 gesteigert werden, wenn anstelle von 4-Methoxypyridin 4-Methoxy-3-trimethylsilyl- oder 4-Methoxy-3-triisopropylsilylpyridin eingesetzt wurde. Wir konnten sehr ähnliche Werte erzielen, konnten dabei aber auf die zusätzlichen Schritte der Silyleinführung und -abspaltung verzichten.

2.1.7 Suzuki Reaktionen an reissertanalogen Produkten

Um die Bandbreite der Substituenten an dem von uns behandelten Isochinolin/Chlorameisensäurementhylester-System noch weiter zu erhöhen, versuchten wir, in den Pyridinring durch Suzuki-Kupplung zusätzliche Arylreste einzuführen.

Die Suzuki-Kupplung^[158, 159, 175, 247, 248] ist eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung zwischen Organoboronsäuren und Arylhalogeniden. Moderne Katalysator-Systeme erlauben mittlerweile den Umsatz unterschiedlicher Organo-Borverbindungen (z.B. Kaliumtrifluorborate, Organoborane) mit Halogeniden und Pseudohalogeniden (z.B. Chloride, Triflate). Selbst Alkylboronsäuren und Alkylhalogenide mit β -ständigen Wasserstoffatomen, welche zu Eliminierungen neigen, können umgesetzt werden. Der Katalysezyklus für die Kreuzkupplung von Organometallen mit Halogeniden an Übergangsmetallen (typisch: Nickel(0) oder Palladium(0)) ist durch den Nachweis bzw. die Isolierung von Zwischenprodukten weitgehend gesichert. (59).

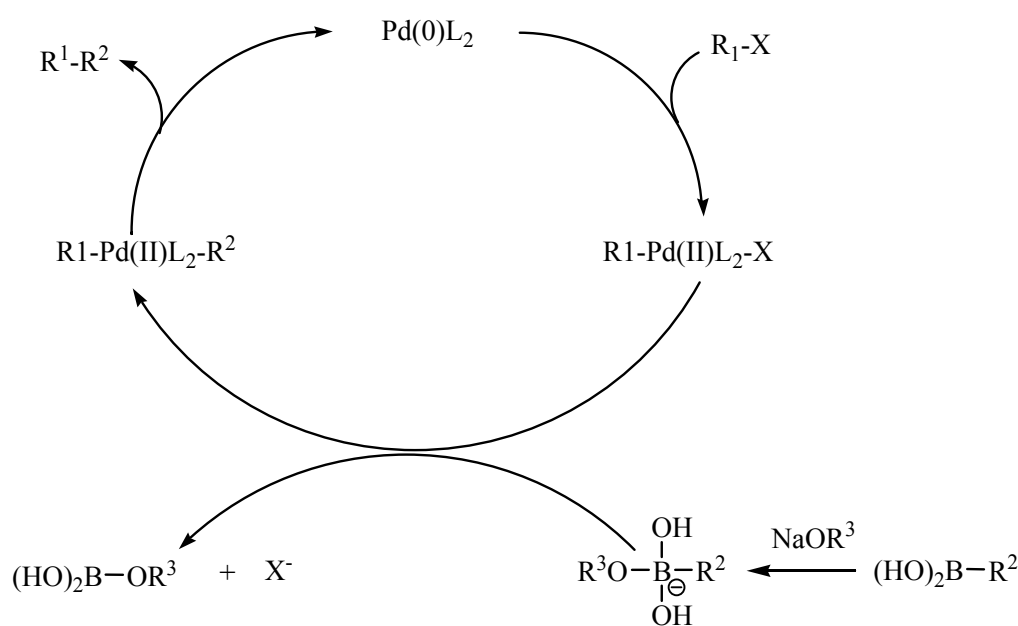
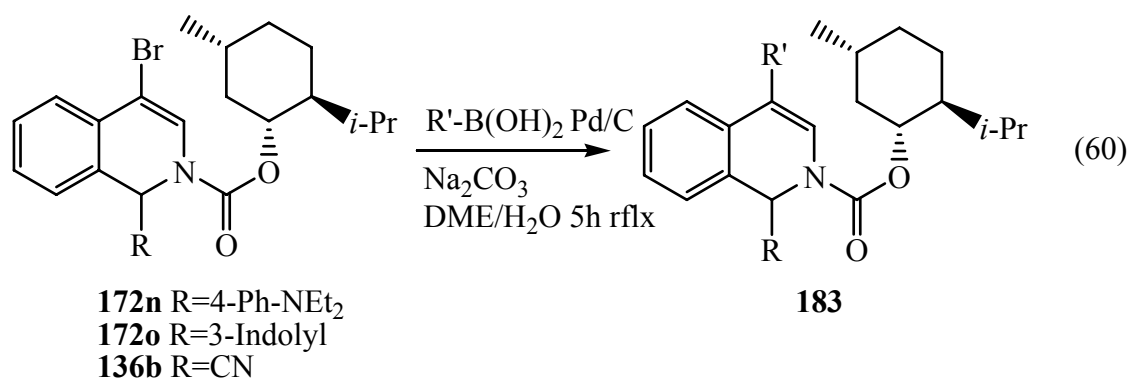


Abb. 8: Mechanismus der Suzuki-Kupplung

Kupplungsreaktionen beinhalten eine oxidative Addition eines Organohalogenids an einen $\text{Pd}(0)$ -Komplex, was ein Organo-Palladium-Halogenid ergibt. Diesem Schritt folgt eine Transmetallierung mit einer Organoborverbindung. Der entstehende Diorganopalladium-Komplex kann eine reduktive Eliminierung durchlaufen, was zu einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und der Regeneration des Katalysators führt. Die *Suzuki*-Kupplung beinhaltet die Verwendung einer Base. Ein Äquivalent wird bei der Bildung des Boronates verbraucht. Bor reagiert hier als Lewis-Säure. Ein tetravalentes Bor-Atom entsteht, wobei die anionische Natur der des Kohlenstoff-Partneratoms verstärkt wird. Ein zweites Äquivalent soll nach einem Vorschlag von A.

Suzuki^[249] ein Organopalladium-Hydroxid bilden. Die Pd-O-Bindung ist polarer als eine Pd-Br-Bindung – somit ist das Palladium-Hydroxid elektrophiler (Palladium ist am positiven Ende des Dipols). Dadurch wird die elektrophile Transmetallierung erleichtert. Versuche, die auf die Verwendung einer Base verzichteten, schlugen fehl.^[250] Vorteile der *Suzuki-Miyaura*-Reaktion gegenüber andern Kupplungsreaktionen wie z. B. mit Magnesiumverbindungen sind die häufig guten Ausbeuten und die Unempfindlichkeit gegenüber vielen anderen funktionellen Gruppen. Außerdem sind auch Beispiele bekannt, in denen auf teure Katalysatorsysteme verzichtet werden kann, da sie mit Pd(0) auf Aktivkohle unter Zusatz von Triphenylphosphin ablaufen.^[251, 252, 253, 254, 255] Weiterhin sind stereospezifische Synthesen möglich, da *Z*- oder *E*-Alkenyl-Derivate unter Erhalt der Konfiguration an der Doppelbindung gekuppelt werden können.^[256]

Wir brachten nun die *Mannich*-Produkte **172n** und **172o** sowie das Cyanid **136b** unter den schon im Kapitel 2.1.1 beschriebenen Bedingungen mit Borsäureestern zur Reaktion (60).

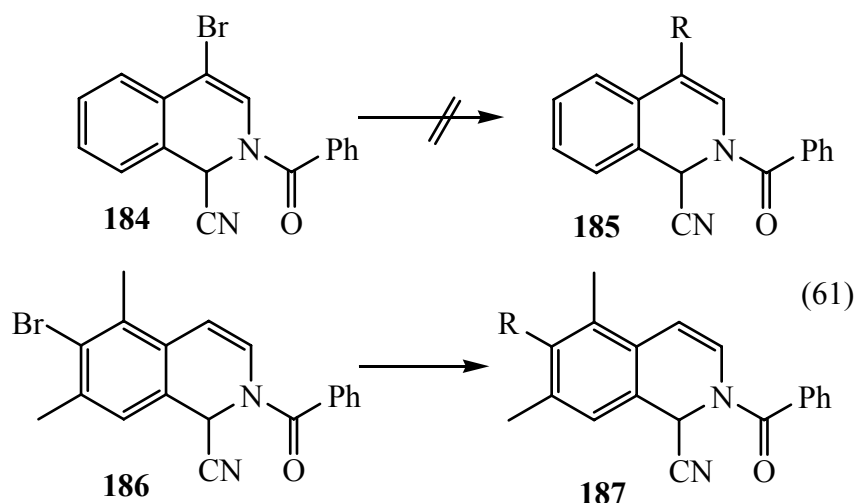


Tab. 10: Suzuki-Kupplungen an *Mannich*-Produkten

183	R	R'	Ausbeute
a		Ph-	96%
b			81%
c	-CN		keine Reaktion
d	-CN		keine Reaktion

Die *Mannich*-Produkte **172** reagierten glatt unter den gewählten Bedingungen, die Ausbeuten sind hervorragend, die Reinigung durch SC bereitete keine Probleme. Die Reaktion der *Reisert*-Verbindung **136b** mit Phenylboronsäureestern führte unter den gewählten Bedingungen

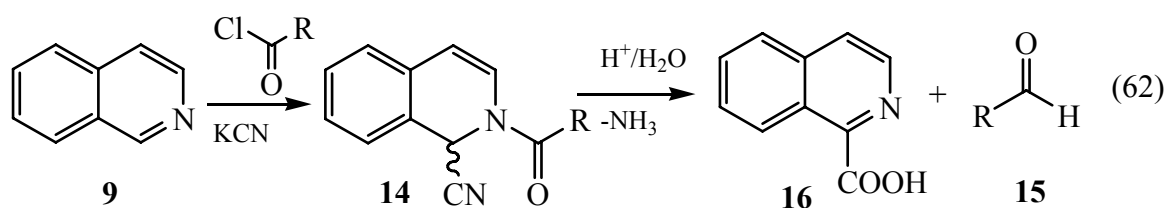
nicht zum Erfolg, es wurden jeweils nur etwa 40% des Ausgangstoffes zurückgewonnen. *Kurth et al.* machten für das Fehlschlagen der *Suzuki*-Reaktion bei *Reissert*-Verbindungen den elektronischen Charakter der Enamin-Doppelbindung (zu elektronenreich) verantwortlich.^[158] Allerdings sind *Suzuki*-Reaktionen an offenkettigen Haloenamiden schon beschrieben worden.^[257, 258, 259] *Kurth et al.* setzten zum einen eine *Reissert*-Verbindung, dargestellt aus 4-Brom-iso-chinolin, TMSCN und Benzoesäurechlorid, zum anderen eine Verbindung, aus 6-Bromisochinolin und den gleichen Reagenzien dargestellt, für *Suzuki*-Reaktionen ein (61).



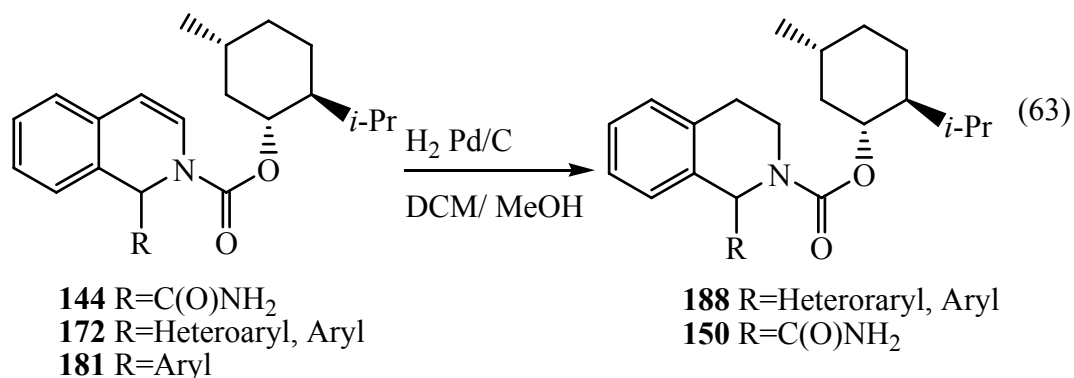
Sitzt das Brom an der Enamindoppelbindung, fand keine Reaktion statt. Wird dagegen, wie im zweiten Fall geschehen, das 6-Bromderivat **186** eingesetzt, findet die Reaktion glatt und in sehr guten Ausbeuten statt. Das deckt sich insofern mit unseren Ergebnissen, daß bei Einsatz des Cyanids **136a** keine Reaktion beobachtet werden konnte. Dem entgegen stehen jedoch die Ergebnisse aus den Umsetzungen mit den Mannich-Produkten **172n** und **172o**. Eine Erklärung für diesen Sachverhalt könnte sein, daß das Palladium durch die Cyanogruppe und den Carbonyl-Sauerstoff des Carbamates komplexiert wird und somit an dem Enamin wegen der starken sterischen Abschirmung durch den Menthylrest eine Kupplung in der 4-Position nicht mehr stattfindet. Außerdem würde das Palladium durch die Komplexierung festgehalten und steht damit nicht mehr für eine Kupplung zur Verfügung. Diese Komplexierung tritt bei der Verwendung der Mannich-Produkte nicht auf, beim Einsatz der 6-bromsubstituierten *Reissert*-Verbindung findet die *Suzuki*kupplung sowieso an einem „normalen“ Aromaten statt und die sterische Belastung ist nicht mehr gegeben.

2.1.8 Folgereaktionen und Abspaltung des Auxiliärs

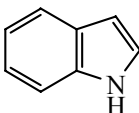
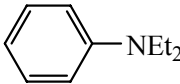
Damit der 2-(*N*)-Menthylloxycarbonylrest die Funktion als chirales Auxiliär übernehmen kann, ist es notwendig, daß er sich nach vollzogener Addition an die CN-Doppelbindung wieder abspalten läßt. Da einerseits die in den *Reissert*-Addukten vorhandene Enamindoppelbindung leicht zu Folgereaktionen neigt und auf der anderen Seite das Dihydroisochinolinsystem leicht wieder rearomatisieren kann - bei der klassischen *Reissert*-Reaktion (62) z.B. ist dieses Verhalten zu beobachten (und auch erwünscht) - wurde zunächst die Enamindoppelbindung entfernt.



Die einfachste Form zur Überführung in Tetrahydroisochinolone ausgehend von unseren *Reissert*-analogen Produkten stellt die Hydrierung dar. Die Hydrierung eines Acylenamins mit Wasserstoff unter Palladiumkatalyse ist von *Fowler et al.*^[260] am Beispiel eines Hexahydro-4*H*-chinolizin-4-ons beschrieben worden. Bei den von uns durchgeführten Versuchen zur Hydrierung der C³-C⁴-Doppelbindung von Dihydroisochinolinen wurden sowohl die Mannich-Produkte **172** und **181** als auch das Amid **144** herangezogen. Ähnlich wie bei den Experimenten von *Fowler et al.* waren für eine glatte Reduktion zu den entsprechenden Tetrahydroisochinolinen recht milde Bedingungen ausreichend. Wir konnten außerdem das im Vergleich teurere Palladiumhydroxid auf Aktivkohle durch Palladium auf Aktivkohle ersetzt werden. Die Reaktion verlief in sehr guten Ausbeuten, eine chromatographische Reinigung war teilweise nicht notwendig.



Tab. 11: Hydrierung der Enamindoppelbindung

Produkt	R	Ausbeute
188a		84%
188b		83%
188c	Ph	54%
188d	3-MeO-Ph	quant
188e	4-MeO-Ph	99%
150	C(O)NH ₂	quant

Zur Spaltung von Carbamaten, speziell von Menthylcarbamaten gibt es einige Methoden, die nachfolgend in der Tabelle 11 kurz dargestellt sind und sich in Reaktionen mit Nucleophilen (a-d), β -Eliminierungen (e-h) und Reduktionen (i-k) einteilen lassen.

Tab. 12: Abspaltungsmethoden für Urethane

	Autoren	Bedingungen
a	Comins ^[124]	1. NaOMe / MeOH 2. (COOH) ₂
b	Shono ^[261]	N ₂ H ₄ , KOH in HO-CH ₂ -CH ₂ -OH
c	Raucher ^[262]	TMS-I in DCM
d	Comins ^[263] , Hudlicky ^[264]	NaOH in Dioxan
e	Carrol ^[265]	HBr in CH ₃ COOH
f	Rebek ^[125]	CF ₃ COOH
g	Cava ^[266]	Neat (185°C)
h	Correia ^[267]	6M HCl
i	Lenz ^[268]	Red-Al [®] NaH ₂ Al(OCH ₂ OCH ₃) ₂ in Ph-H
j	Comins ^[269]	K-Selectride in THF
k	Comins ^[263]	LiAlH ₄ ¹

¹ Carbamat wird zu N-Me reduziert

Prinzipiell könnten alle Standardabspaltungsmethoden für Urethane wie z.B. Boc-NHR eingesetzt werden,^[270] doch aufgrund der Stabilität der Substituenten (so ist Indol bekanntlich stark

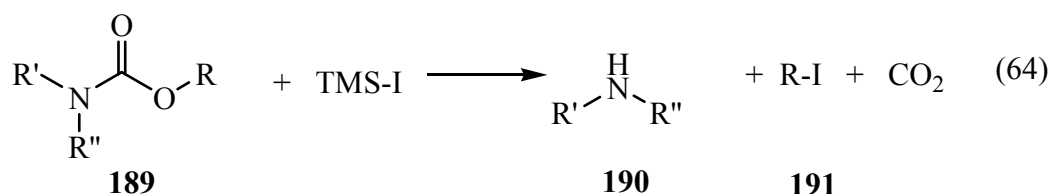
säurelabil) standen reduzierende und / oder nicht saure Bedingungen im Vordergrund der Untersuchungen.

Zunächst versuchten wir, die von Comins benutzte Abspaltungsmethode mit Natriummethanolat auf unsere Systeme **188** anzuwenden. Diese Methode erschien dahingehend erfolgversprechend, weil jedes Mal, wenn in den in Kapitel 2.1.2, 2.1.4.2 u. 2.1.4.4 beschriebenen Reaktionen ein Alkoholat entstand, dieses am Carbonyl-Kohlenstoff des Carbamates angriff und Menthol abgespalten wurde. Es zeigte sich jedoch, daß bei der Behandlung von **188a** und **188d** mit Natriummethanolat keine Umsetzung stattfand, es wurden die Ausgangsstoffe zurückgewonnen.

Da beim Erhitzen von DC-Folien, auf denen Menthylloxycarbonylisochinolinderivate chromatographiert wurden, manchmal ein pfefferminzartiger Geruch wahrzunehmen war, wählten wir als nächstes die rein thermische Abspaltung des Auxiliars. Das Erhitzen der Substanz **188d** auf 110°C führte zu keiner Reaktion. Auch das schrittweise Erhöhen der Temperatur bis 200°C (Ölbadtemperatur) zeigte keinen Erfolg, jeweilige DC-Kontrollen zeigten als einzigen Stoff das Edukt.

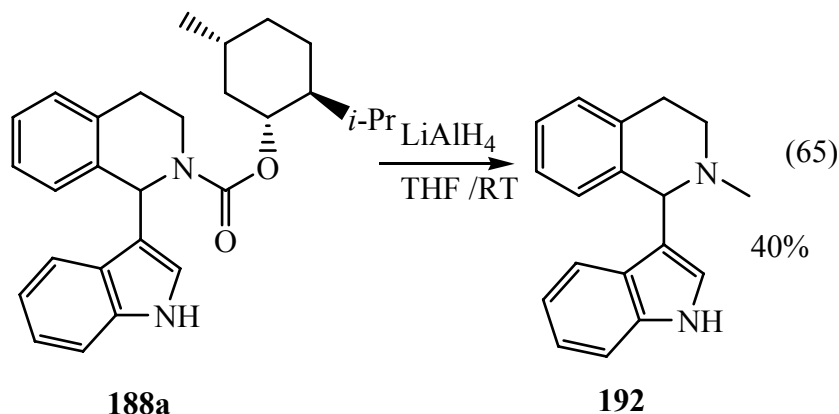
Eine weitere Möglichkeit zur Abspaltung von Carbamaten ist die basische Verseifung.^[264, 271, 272, 273] Die Verbindung **188c** wurde mit Natriumhydroxid in einem Dioxan-Wasser-Gemisch behandelt, doch auch nach Refluxieren über Nacht zeigten DC-Kontrollen keine Umsetzung. Auch eine Variation der Reaktionsbedingungen zu Kaliumhydroxid und Hydrazin in Ethylenglykol führte trotz Erhitzen über mehrere Tage zu keinem Erfolg, die Ausgangsstoffe wurden ausnahmslos zurückerhalten.

Von *Raucher*^[262] und *Olah*^[274] wurde jeweils eine Methode zur Spaltung von Estern mittels Trimethylsilyljodid beschrieben (64). Diese Methode ließ sich auch auf Carbamate ausdehnen.



Wir versuchten, diese Technik auf die Tetrahydroisochinolone **188** zu übertragen. Bei der Behandlung des *Mannich*-Produktes **188a** mit TMSI setzte sich das Ausgangsprodukt jedoch vollständig zu einer komplexen Mischung um, aus der sich keine definierten Produkte isolieren ließen.

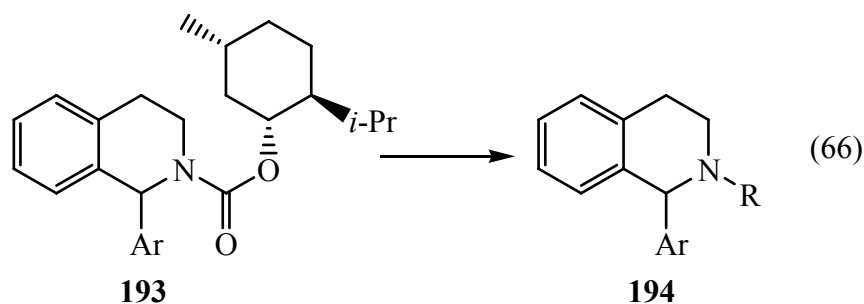
Ein weiterer Ansatzpunkt für die Spaltung von Urethanen ist die Reduktion des Carbamates mittels starker Reduktionsmittel. Mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid sollte das chirale Auxiliar vom Grundkörper abgetrennt werden. Bei der Behandlung von **188a** mit LiAlH_4 setzte schon bei Raumtemperatur eine sehr starke Reaktion ein und Menthol konnte durch DC-Kontrolle nachgewiesen werden. Die säulenchromatographische Reinigung erbrachte die *N*-methylierte Verbindung **192** in 40% Ausbeute (65). Es gelang somit erstmalig, an unseren Systemen wie **188a** das Menthylcarbamamat abzuspalten.



Die erhaltene Verbindung **192** zeigte keinen Drehwert, was den nicht stereoselektiven Verlauf der *Mannich*-Reaktion bestätigt. Da für die komplette Abspaltung des Auxiliars, es sollte abschließend eigentlich N-H entstehen anstatt von N-Me, Lithiumaluminiumhydrid anscheinend ein zu starkes Reduktionsmittel ist, wählten wir als Variation nun Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid ($\text{Red Al}^{\text{®}}$) aus. Es ist von den Alkalialkoxyaluminiumhydriden bekannt, das sie im Vergleich zu Lithiumalanat schwächere Reduktionsmittel sind und bei der Reduktion von Carbonsäurederivaten die entsprechenden Aldehyde ergeben.^[275, 276, 277] Dies würde in unserm Fall zu einem gemischten Aminoal führen, welches bei der Aufarbeitung zerfallen sollte. Wir versetzten daher die Verbindung **188d** mit Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid in Toluol. Da sich auch nach mehreren Tagen bei Raumtemperatur keine Umsetzung zeigte, wurde die Mischung unter Rückflußbedingungen behandelt. Hierbei trat eine schnelle Reaktion ein, die sich durch das Entstehen von Menthol zu erkennen gab. Nach der Aufarbeitung wurde die *N*-methylierte Verbindung **194a** isoliert (45% Ausbeute).

Da für geplante, nachfolgende Reaktionen das Stickstoffatom im Isochinolinringsystem aber nicht substituiert sein soll, prüften wir schließlich saure Abspaltungsmethoden, wohlwissend, daß sie für einige Substituenten anderweitige Probleme nach sich ziehen könnten. Als erstes wurde die klassische Urethanspaltung mit 6 M HCl versucht. Die *Mannich*-Verbindung **188b** setzte sich bei der Behandlung unter Rückflußbedingungen zum 1-(4-(*N,N*-Diethyl)-anilino)-

1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin **194b** um. Die Zielverbindung konnte in 60% Ausbeute isoliert werden. Eine analoge Umsetzung der Verbindung **188c** zum 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin **194c** gelang nicht, was unter anderem auch auf die sehr geringe Löslichkeit der Verbindung **188c** in Salzsäure zurückzuführen ist. Aus diesem Grund wurde alternativ Trifluoressigsäure verwendet und die Reaktion im Druckgefäß in einem Heizblock durchgeführt. Diese Veränderungen brachten bei allen untersuchten Verbindungen (siehe Tabelle 13) den gewünschten Erfolg. Die Ausbeuten bei den aus den *Grignard*-Reagenzien hergestellten Verbindungen **194c** und **194d** waren sehr gut, bei der anilinsubstituierten Verbindung **194b** konnte die Ausbeute im Vergleich zur Salzsäure-katalysierten Hydrolyse um fast 10% gesteigert werden. Es gelang somit, eine nahezu universelle Abspaltungsmethode für das Menthylcarbamats zu entwickeln. Die Ergebnisse der erfolgreichen Abspaltungen des Menthylcarbamats sind in der Tabelle 13 zusammengefaßt.

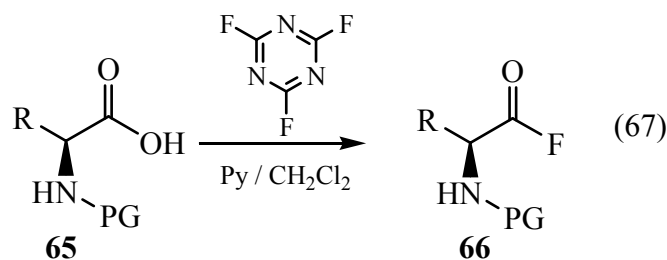


Tab. 13: Abspaltung des chiralen Auxiliars

	Ar	Abspaltung	R'	Ausbeute
192		LiAlH ₄	Me	40%
194a	3-OMe-Ph	Red-Al [®]	Me	45%
194b		6M HCl	H	61%
194b		TFA	H	69%
194c	Ph	TFA	H	90%
194d	3-OMe-Ph	TFA	H	96%
194e	4-OMe-Ph	TFA	H	59%

2.2 Aminosäurefluoride als chirales Auxiliar

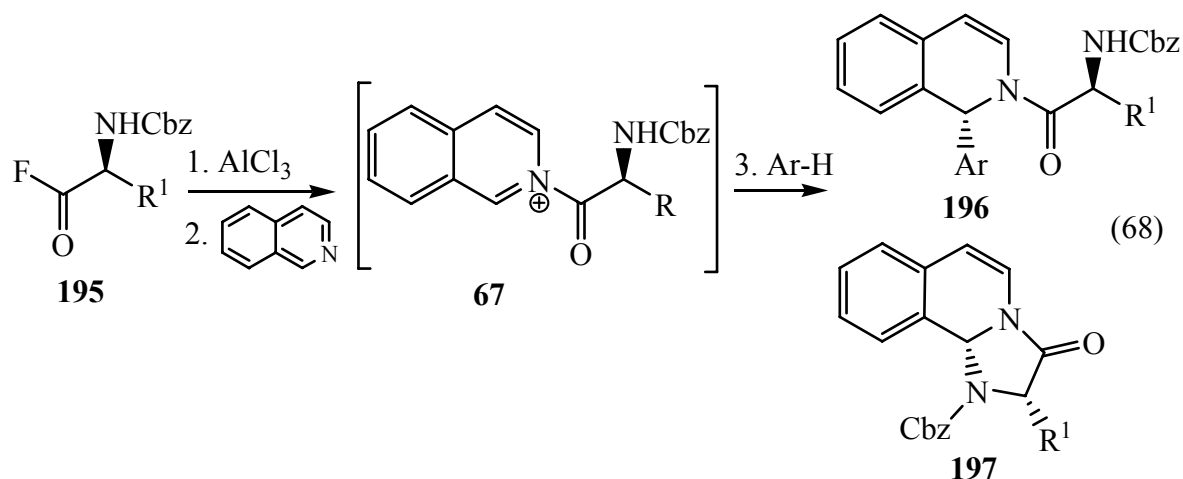
Wie schon in der Einleitung erwähnt (Kap 1.2.1), wurde in unserem Arbeitskreis erfolgreich eine stereoselektive Synthese von *Reissert*-Verbindungen mit Aminosäurefluoriden als chira-lem Auxiliar entwickelt.^[51, 52, 115, 126] Die Darstellung gelingt problemlos aus den geschätzten Aminosäuren **65** und Cyanurfluorid.^[278] (67)



Aminosäurefluoride haben gegenüber den Chloriden einige entscheidende Vorteile. Zum einen ist ihre Racemisierungstendenz bedeutend kleiner, so daß dieser Punkt bei Synthesen nahezu vernachlässigt werden kann. Auf der anderen Seite zeichnen sie sich auch durch eine geringere Reaktivität aus, was in einer höheren Stabilität gegenüber Wasser, insbesondere Luftfeuchtigkeit resultiert. Auch ist die bei Aminosäurechloriden, besonders bei *Z*-geschützten, häufige Reaktion zu den *Leuchs*-Anhydriden bei Aminosäurefluoriden nicht zu beobachten.

2.2.1 Reaktionen von *N*- α -Aminoacylisochinoliniumsalzen mit elektronenreichen Aromaten

Aufbauend auf den Ergebnisse mit Menthylloxycarbonylisochinoliniumsalzen versuchten wir nun, die erfolgreich angewandte Strategie des Einsatzes der elektronenreichen Aromaten als Nucleophile in einer *Reissert*-analogen Reaktion auf die Iminiumsalze aus Isochinolin und Aminosäurefluoriden zu übertragen. Die Umsetzung von Aminosäurefluoriden **195** mit Iminen ist nicht trivial, ihre Reaktivität ist gegenüber entsprechenden Säurechloriden beträchtlich geringer. Aus diesem Grund mußte die bisherige Prozedur abgewandelt werden und nach der Zugabe des Isochinolins zum Aluminiumchlorid / Aminosäurefluoridgemisch weitaus länger gewartet und meist auch wieder von -40°C bis auf 0°C aufgetaut werden. Erst dann konnte die Zugabe des Nucleophils erfolgen. Wir brachten nun die sich bildenden Iminiumsalze **67** mit einigen, sich bereits bewährten (Kap. 2.1.5) elektronenreichen Aromaten zur Reaktion (68).

Tab. 14: Addition von elektronenreichen Aromaten an *N*- α -Aminoacylisochinoliniumsalse

	R ¹	Nu	Ergebnis 196 /197	DV
a	Me		21% 196a	6:1
b	Bn		48% 196b	3:1
c	Bn		44% 196c	78:22
d	Me		196d / 197 1:1,6	
e	Me		47% 196e	5:1
f	Bn		63% 196f	2:1
g	Me		56% 196g	2:1
h	Me		197	95:5
i	Me		197 55%	1:1
j	Me		197 35%	72:28
k	Me		197 35%	78:22

Dabei wurde eine interessante Abhängigkeit des Verlaufes der Reaktion vom eingesetzten Nucleophil beobachtet. Bei Anwendung der Nucleophile Diethylanilin, Indol und Pyrrol konnten die gewünschten *Mannich*-Produkte in moderaten bis guten Ausbeuten isoliert werden. Bemerkenswerterweise wurde hierbei in den meisten Fällen eine deutliche Stereoselektivität verzeichnet. Es wurden Stereoselektivitäten von bis zu 86:14 erreicht (Tab. 14). Somit stellt diese Verfahrensweise erstmalig einen stereoselektiven Zugang zu 1-aryl- und 1-heteroaryl-substituierten Dihydroisochinolin dar, ohne den Umweg über die metallorganischen Reagenzien.

Wie schon erwähnt, baut diese Reaktion auf der in unserem Arbeitskreis entwickelten Reissert-Reaktion von Aminosäurefluoriden mit Isochinolin und TMSCN in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid auf^[52, 126]. Die (1*S*)-Konfiguration der entstandenen Produkte wurde durch Überführung in eine bekannte Verbindung, Fmoc-Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure belegt. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, daß die Hauptstereoisomere der *Mannich*-Produkte **196** die gleiche Konfiguration besitzen. Dies wurde durch eine MM2-Energieminimierung eines Modells des Iminiumsalzes **67** bestätigt (Abb. 9). Die obere Seite des Isochinolinrings wird durch die NH-Cbz-Gruppierung abgeschirmt, dadurch kann der Angriff des Nucleophils nur von der unteren Seite erfolgen. Durch diese Anordnung wird auch deutlich, warum bei dem eingesetzten geschützten Alanoylfluorid höhere Diastereoselektivitäten erreicht werden als bei dem geschützten Phenylalanoylfluorid. Da der Angriff aus der Richtung der Aminosäureseitenkette erfolgt, wirkt sich hier natürlich ein größerer Substituent (Bn) stärker störend als ein kleinerer (Me) aus.

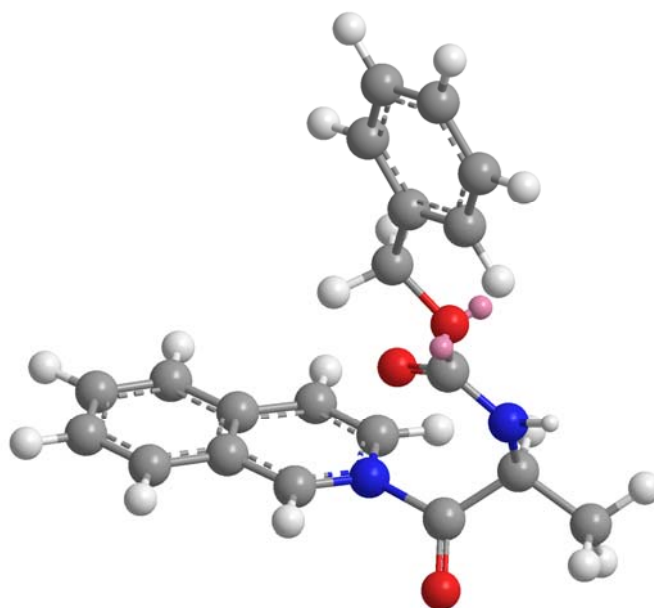
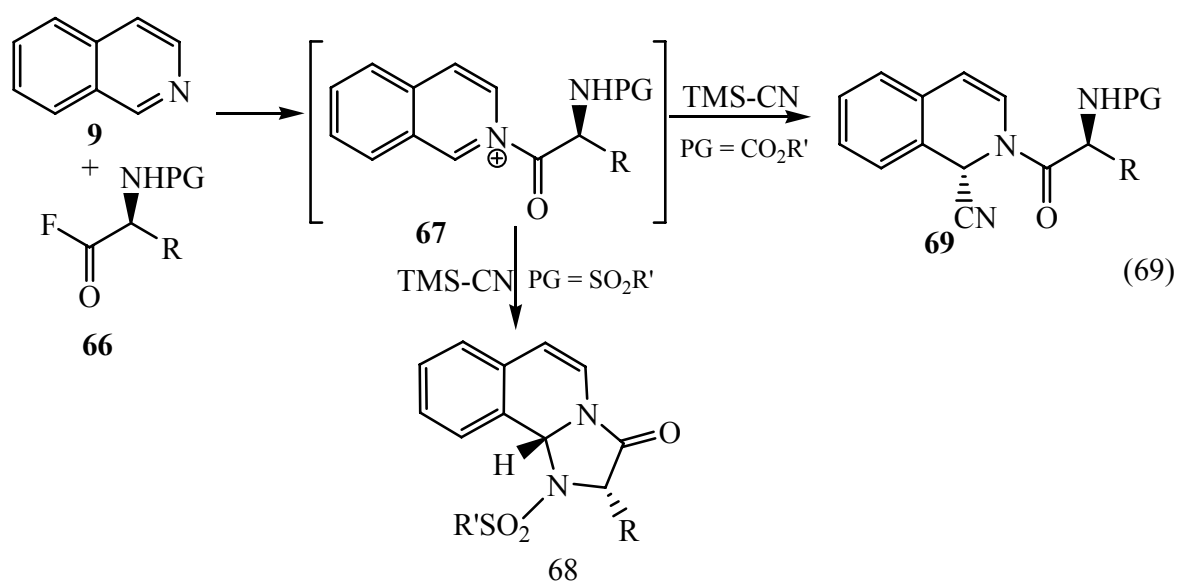
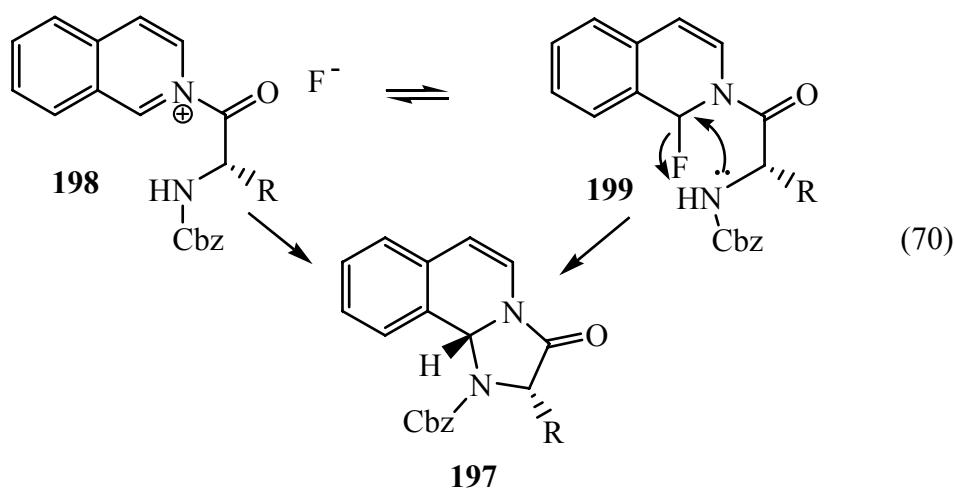


Abb. 9: MM2-geometrieoptimierte Struktur des Iminiumsalzes **67**

Bei den anderen eingesetzten Nucleophilen kommt es dagegen zu einem Ringschluß zwischen dem Stickstoffatom der Aminosäure und dem C1 des Isochinolins, ohne daß der elektronenreiche Aromat in das Reaktionsprodukt eingebaut wurde. Die sich bildenden Dihydroimidazoisochinoline **197** sind schon in früheren Arbeiten aufgetreten,^[51, 115, 126] dort war bei der Reissert-Reaktion die Bildung des Cyanids oder des Dihydroimidazoisochinolinons schutzgruppenabhängig (**69**). Bemerkenswerterweise wurde die Bildung von Imidazoisochinolinonen dort aber nur mit *N*-Arylsulfonylamino-säuren beobachtet, während Cbz-geschützte Vertreter ohne Cyclisierung zu den *Reissert*-Verbindungen **69** abreagierten

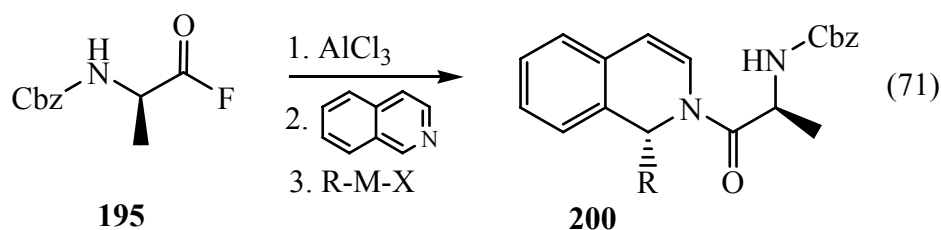


Wir gehen davon aus, daß in Analogie zu Ergebnissen von *Waldmann*^[279] und *Wanner*^[69] das Iminiumsalz **198** nicht die alleinige Zwischenstufe bei diesem Prozeß ist, sondern in einem Gleichgewicht mit dem Halogenamid, hier dem Fluoramid **199** steht. Auf beiden Stufen kann die Aminogruppe, wenn ein anderes Nucleophil nicht schneller reagiert, nucleophil angreifen und so den Ringschluß zum Dihydroimidazoisochinolin **197** einleiten.



2.2.2 Reaktionen von *N*- α -Aminoacylisochinoliniumsalzen mit metallorganischen Verbindungen

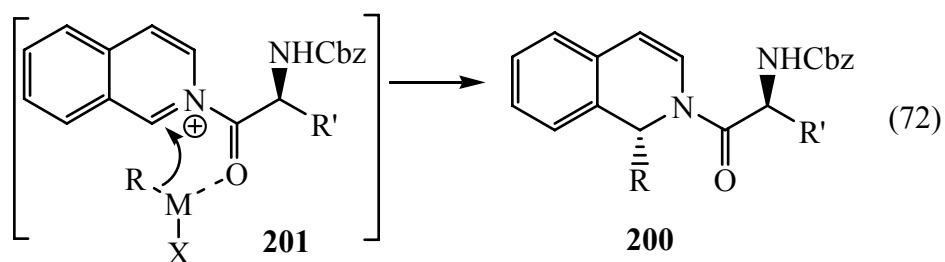
Nach den erfolgreichen stereoselektiven Synthesen neuartiger *Mannich*-Produkte des Isochinolins sollte getestet werden, ob die von Aminosäurefluoriden abgeleiteten *N*- α -Aminoacylisochinoliniumsalze prinzipiell auch für den Einsatz metallorganischer Reagenzien als Nucleophile geeignet sind. Wir brachten daher das Alanoylisochinoliniumsalz mit verschiedenen *Grignard*-Reagenzien R-M-X zur Reaktion. Die gewünschten Produkte **200** konnten in guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten isoliert werden (Tab. 15).



Tab. 15: Addition von Metallorganylen an *N*- α -Aminoacylisochinoliniumsalze

200	R-M-X	Ausbeute	DV
a		50%	73:27
b		43%	2:1
c		70%	2:1

Auch hier gehen wir von einem Angriff des Nucleophils von der Unterseite des Isochinolins aus. Das Iminiumsalz hat die gleiche Struktur wie bei der Umsetzung mit elektronenreichen Aromaten oder Cyanid. Diese Anordnung wird durch die Komplexierung des Magnesiums an den Carbonyl-Sauerstoff des Carbamids gefördert so daß der Übergangszustand **201** gebildet wird.



Die optimierte Struktur des Übergangszustandes verdeutlicht die räumliche Anordnung und den daraus resultierenden Angriff des *Grignard*-Reagenzes von der Unterseite.

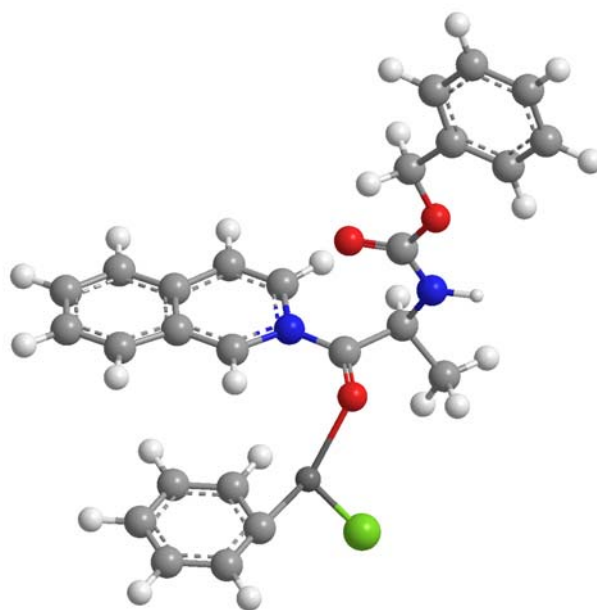
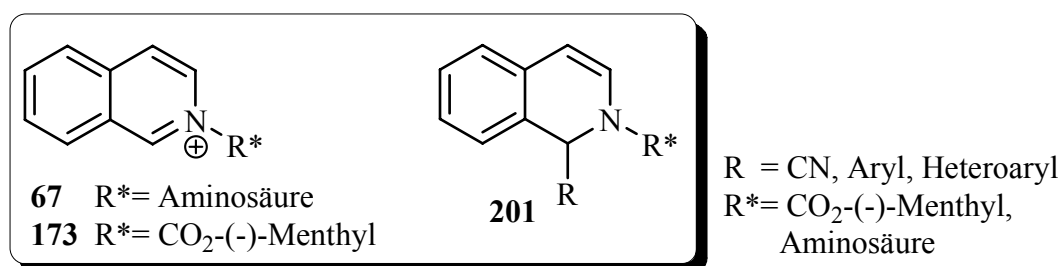


Abb. 10: MM2-geometrieoptimierte Struktur des Übergangszustandes **201** (R=Ph, R'=Me)

Somit hat sich auch hier der α -Aminoacylrest als besseres chirales Auxiliar als der Menthyl-oxycarbonylrest erwiesen.

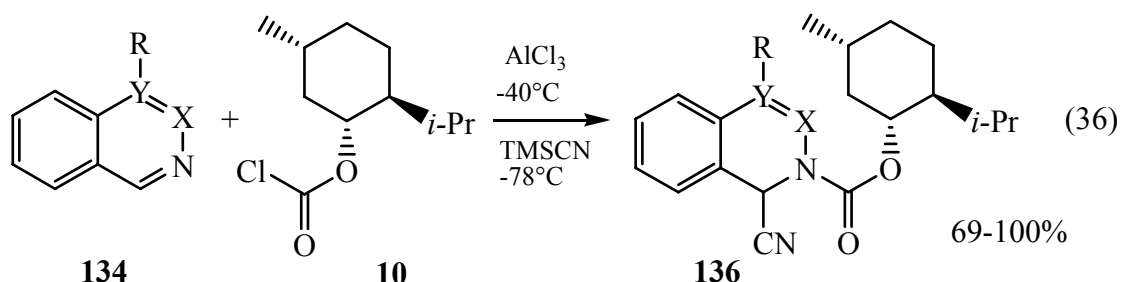
3. Zusammenfassung

Ausgangspunkte der vorliegenden Arbeit waren in unserem Arbeitskreis entwickelte stereoselektive Synthesen von *Reissert*-Verbindungen **201** über chirale *N*-Acylisochinoliniumsalze **67** und **173**. Es galt die Konfiguration der erhaltenen Produkte zu beweisen und deren Synthesepotential zur Herstellung von kondensierten und verbrückten Isochinolinen und verwandten Heterocylen zu erforschen. Als chirale Auxiliare sollten zum einen das kommerziell erhältliche (1*R*)-Menthylchloroformiat, zum anderen geschützte Aminosäurefluoride dienen.



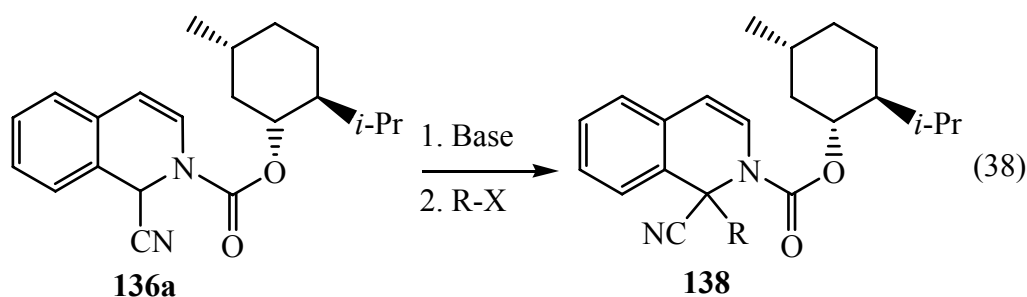
Ein Ziel dieser Arbeit war es, weiterführende Reaktionen wie Alkylierungen der *Reissert*-Verbindungen, Abbau der Cyanidfunktion, Abspaltung des Auxiliars und mögliche weitere Cyclisierungsreaktionen für die Synthese von alkaloidanalogen Substanzen zu entwickeln. Es sollten außerdem anstelle von Cyanid andere Nucleophile wie elektronenreiche Aromaten und metallorganische Verbindungen an die chiralen Iminiumsalze addiert werden.

Es gelang, die *Reissert*-Reaktion mit Chlorameisensäurementhylester erfolgreich auf andere Heterocyden **134** als Isochinolin auszudehnen (36).

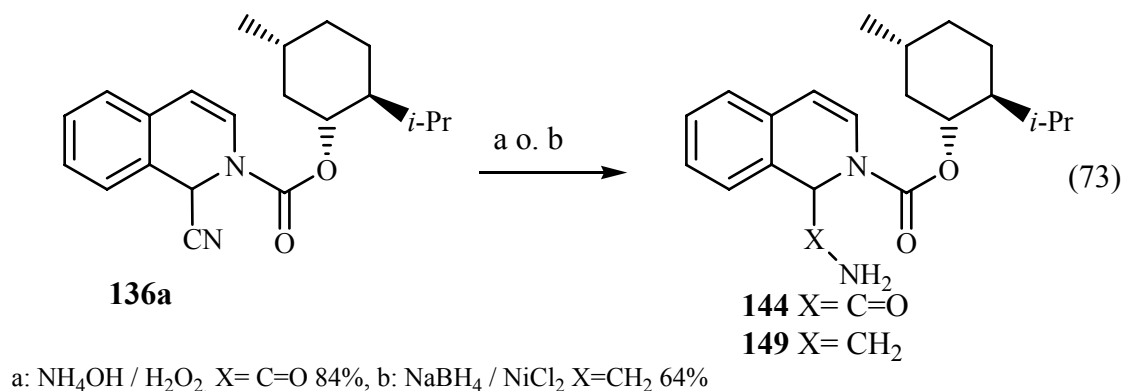


Zunächst wurde aufgrund der Koaleszenz von Signalen bei temperaturabhängiger ¹H-NMR-Spektroskopie ein stereoselektiver Verlauf der Umsetzung (36) vermutet, später mußte jedoch nach weiteren NMR-Untersuchungen und einer Röntgenkristallstrukturanalyse diese ursprüngliche Annahme korrigiert werden.

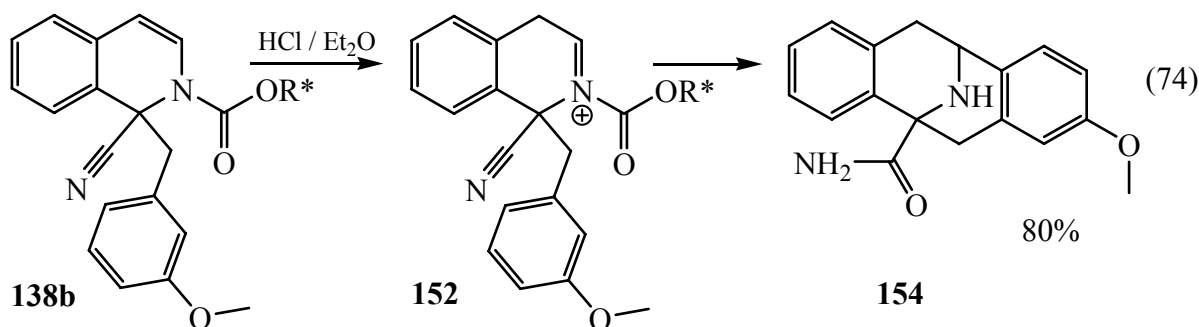
Das *Reissert*-Produkt **136a** konnte mit einer Reihe größtenteils zusätzlich funktionalisierter Alkylhalogenide in 1-Position alkyliert werden. Es gelang, die Verfahrensweise durch Verwendung von Natriumhydrid anstelle von LDA zu vereinfachen (38).



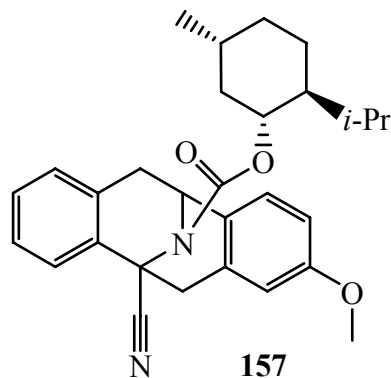
Zur synthetischen Abwandlung der Cyanogruppe in der *Reissert*-Verbindung **136a** wurde eine Reihe von hydrolytischen und reduktiven Verfahren getestet. Hier gelang es, mit H_2O_2 im basischen Milieu das entsprechende Säureamid **144** zu generieren, während die Nickel-katalysierte Reduktion mit Natriumborhydrid zur Aminomethylgruppe **149** führte, ohne daß der 2-ständige Carbamatrest angegriffen wurde (73).



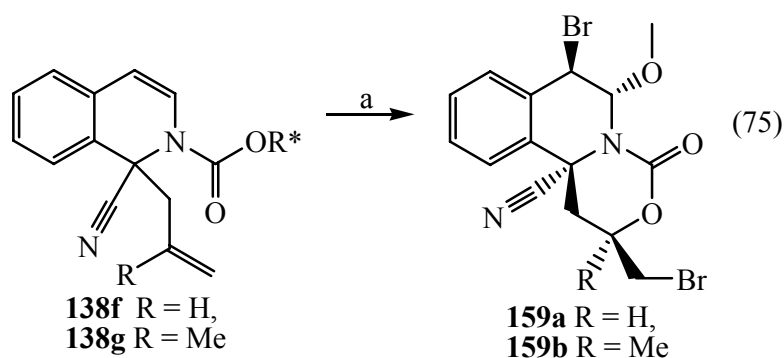
Bei der Behandlung von der 1-(3-Methoxybenzyl)-substituierten *Reissert*-Verbindung **138b** unter Houben-Hoesch-Bedingungen wurde eine Cyclisierung zu einem neuartigen 9-Aza-bicyclo[3.3.1]dibenzononadien **154** beobachtet (74).



Eine Variation der Umsetzung von **138b** mit Trifluormethansulfonsäuremethylester erbrachte eine ähnliche Reaktion zum Tetracyclus **157**, in diesem Fall wurden weder Cyanogruppe noch Carbamat angegriffen. Es ist somit möglich, durch die Reaktionsbedingungen die Struktur des Cyclisierungsproduktes zu bestimmen.

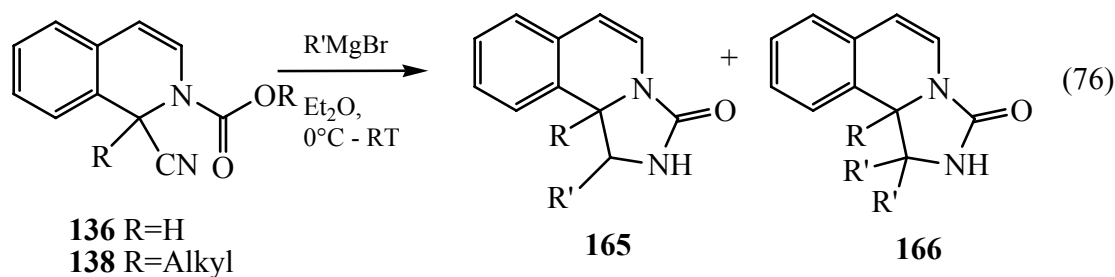


Die Reaktion von 1-allyl oder 1-methallyl substituierten Reissert-Verbindungen **138f** und **138g** mit Brom in Methanol führte zu einer Halocyclisierung, wobei zuerst eine Addition von Brom und Methanol an die Enamindoppelbindung erfolgt (75).



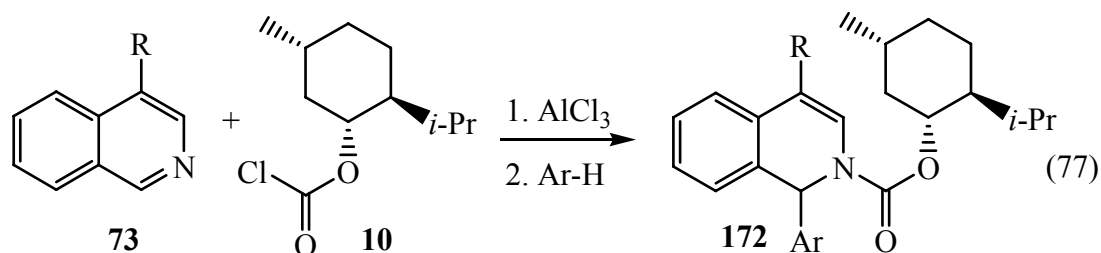
a) 2 Äq. Br₂ oder 2 Äq. PyHBr₃, 10 Äq. MeOH, DCM, 0 °C

Bei der Umsetzung der Reissert-Verbindungen **136** und **139** mit *Grignard*-Reagenzien kam es zur Abspaltung des Auxiliars bei gleichzeitiger Cyclisierung zu Imidazo[5,1-a]isochinolinonen **165** und **166** (76).



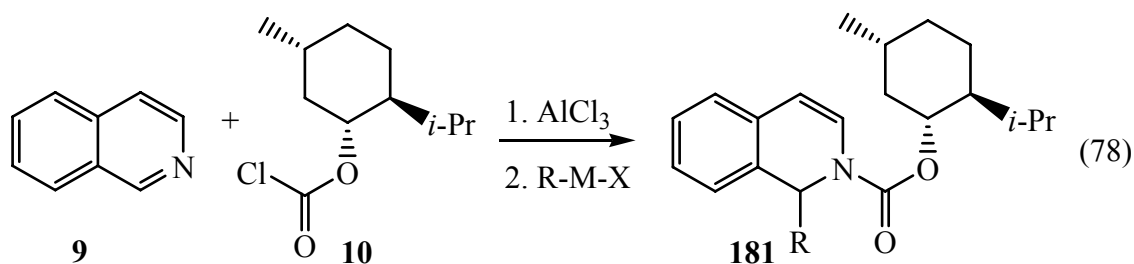
Je nach Art des *Grignard*-Reagenz ließen sich die Mono- **165** oder die Diadditionsprodukte **166** isolieren.

Um die Bandbreite an Substituenten in der Position 1 der Isochinolin-1,2-Addukte weiter zu erhöhen, wurden bei der Addition an das *N*-Menthylloxycarbonylisochinoliniumsalz elektronenreiche Aromaten Ar-H als Nucleophile eingesetzt (77).

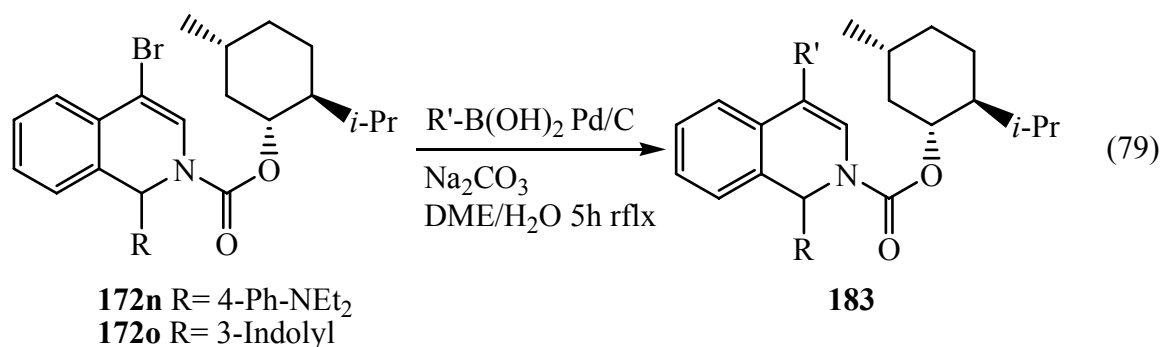


In dieser Weise wurden mit Indolen, Thiophenen, Thiazolen, Pyrrol und elektronendonorsubstituierten Benzolen bzw. Naphthalinen als Nucleophile die *Mannich*-Produkte **172** in Ausbeuten bis zu 99% erhalten.

Es gelang eine asymmetrische C-C-Knüpfung mit Zink-Nucleophilen sowie *Grignard*-Verbindungen zu den 1,2-Additionsprodukten **181** (78). Die besseren Diastereoselektivitäten (bis zu 70:30) wurden bei der Verwendung von zinkorganischen Verbindungen beobachtet.



Die 4-bromsubstituierten *Mannich*-Produkte **172n** und **172o** konnten erfolgreich in einer *Suzuki*-Kupplung zu 4-arylsubstituierten 1,2-Isochinolinaddukten **183** umgesetzt werden (79).



4. Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

Die analytischen Daten wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

Kernresonanzspektroskopie: Die NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern *AMX 300* bzw. *DPX 300* der Firma *Bruker* gemessen. ^1H -NMR-Spektren wurden bei 300 MHz und ^{13}C -Spektren bei 75 MHz aufgenommen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm). Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm und die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Die Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale wurde anhand der zugehörigen DEPT-Spektren getroffen. Die Interpretation der ^1H -NMR-Spektren basierte häufig auf ^1H - ^{13}C -COSY- sowie ^1H - ^1H -COSY-Experimenten. Zur Beschreibung der ^1H -NMR-Signale dienen folgende Abkürzungen: s - Singulett, d - Dublett, t - Triplett, q - Quadruplett, m - Multiplett, br - breites Signal. Alle Spektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Bestimmung von Diastereomerenverhältnissen erfolgte aus dem Verhältnis der Intensitäten der ^1H -NMR-Signale oder aus dem Verhältnis der Intensitäten von ^{13}C -NMR-Signalen unter Einbeziehung von mindestens drei Signalpaaren. Bei Diastereomerenmischungen wurden, wenn möglich, nur die Verschiebungen des Hauptdiastereomers angegeben.

Massenspektroskopie: Die hochaufgelösten EI-Massenspektren (EI-HRMS-Spektren) wurden mit einem Gerät der Firma *Varian (MAT 711)* bei 70 eV aufgenommen, die hochaufgelösten ESI-Massenspektren (ESI-HRMS-Spektren) an einem *Finnigan LTQ* FT-Massenspektrometer, Thermo Electron (HU-Berlin) gemessen.

Elementaranalyse: Die Elementaranalysen wurden mit einem *Leco CHNS 932*-Analysator durchgeführt.

Schmelzpunkte: Die nicht korrigierten Schmelzpunkte wurden mit einem *Boetius*-Heiztischmikroskop der Firma *WAGEMA* gemessen.

Spezifische optische Drehung: Die spezifische Drehung wurde an einem *Perkin Elmer-241* Polarimeter gemessen. Die Messungen erfolgten bei einer Wellenlänge von 589 nm (100 x 3.5 mm Küvette). Die Konzentration c ist in g / 100 ml Lösung angegeben.

Röntgenstrukturanalyse: Die Bestimmung der Kristallstrukturen wurde an einem *IPDS-* bzw. *STADI-4* - Diffraktometer der Firma *STOE & Cie* durchgeführt. Die zugehörigen Daten finden sich im Anhang.

Angaben zu den experimentellen Bedingungen:

Dünnschichtchromatographie: Es wurden Kieselgel-60-Aluminiumplatten mit UV-Fluoreszenzindikator F₂₅₄ der Firma *Merck* verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht bzw. die folgenden Reagenzien. 1) Gemisch aus 1.0 g Ce(SO₄)₂ · 4H₂O und 2.5 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄ · 4H₂O in 100 ml 1.8 M H₂SO₄. 2) Iod. 3) Gemisch aus 3.0 g KMnO₄, 20.0 g K₂CO₃ und 5 ml 5%ige NaOH in 300 ml H₂O. 4) 5% Molybdatophosphorsäure in Ethanol. 5) 0.3% Ninhydrin in Ethanol/ Essigsäure

Säulenchromatographie: Als stationäre Phase diente Kieselgel-60 (40 - 63 µm) der Firma *Fluka* sowie Aluminiumoxid (50 – 200 µm) der Firma *Acros*. Aluminiumoxid wurde vor dem Gebrauch aktiviert. Die verwendeten Eluenten wurden vom Gebrauch destilliert.

HPLC: Für die analytische HPL-Chromatographie wurden die folgenden Geräte unter den angeführten Bedingungen eingesetzt. HPLC-Anlage *Waters 2695 Alliance*, Photodiode-Array-Detektor 996 (*Waters*), ESI-MS-Detektor *ZQ 2000 (Waters)*, RP-18-5µm Säule (2.1 x 150 mm, *XTerra*), mobile Phase: Wasser : Acetonitril (0 : 100 bis 50 : 50), Fluß : 0.2 ml/min. Die HPLC-Lösungsmittel wurden von Firma *Baker* bezogen.

Schutzgastechnik: Als Schutzgas diente Argon 4.8 (Messer-Griesheim). Es wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Vakuumpumpe (*Vakuumbrand*, ca. 5 mbar) verwendet. Die Reaktionsapparaturen wurden mit einem Heißluftfön im Vakuum ausgeheizt, abgekühlt und dann mit Argon befüllt.

Lösungsmittel: Alle verwendeten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer von höher-siedenden Verunreinigungen befreit. Lösungsmittel für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden wie folgt behandelt:[280] **THF** wurde mit KOH vorgetrocknet, zweimal über Natrium getrocknet und unmittelbar vor Gebrauch unter Argon von Natrium/Benzophenon abdestilliert. **Diethylether** wurde dreimal über Natrium getrocknet und abdestilliert. **Dichlormethan** wurde mehrere Stunden mit Phosphorpentoxid gekocht und anschließend unter Argon abdestilliert. **Toluol** wurde zweimal über Natrium getrocknet und abdestilliert

Verwendete Reagenzien: Chemikalien wurden von den Firmen *Acros*, *Aldrich*, *Fluka*, *Lancaster* und *Merck* bezogen. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, falls nichts anders angegeben, ohne weitere Reinigung verwendet.

4.2 Versuchsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV1): Suzuki-Kupplungen mit 4-Bromisochinolinolen

Bromisochinolin **133** (1,04 g; 5 mmol) wurde in 20 ml Dimethoxyethan gelöst. Danach wurden 6,25 mmol (1,25 Äq.) der entsprechenden Arylboronsäure zugegeben. Nach 10 minütigem Rühren wurden 230 mg (0,88 mmol; 0,175 Äq) Triphenylphosphin, 2,10 g Natriumcarbonat (18,75 mmol; 3,75 Äq.) und 250 mg Palladium auf Aktivkohle (20% Pd/C, 52% H₂O; 0,045 Äq.) in der Reihenfolge zugegeben und die entstandene Suspension mit 10 ml Wasser verdünnt. Diese Reaktionsmischung wurde 5 Stunden bei 90°C (Ölbadtemperatur) unter Rückflußbedingungen gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung filtriert und das Filtrat mit Essigester (3x40 ml) extrahiert. Die Vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man die substituierten Isochinoline **73** und **183**.

4-Phenylisochinolin **73a**

Nach **AAV 1** reagierten 1,04g (5mmol) Bromisochinolin **133** mit 0,75g Phenylboronsäure, 0,23g Triphenylphosphin, 2,1g Natriumcarbonat und 250mg Palladium auf Aktivkohle zu 861mg (4,2mmol, 84%) 4-Phenylisochinolin **73a**.

Gelblicher Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.59-7.45 (m, 5H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.14, 2.08 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 124.8 (CH_{ar.}), 127.2 (CH_{ar.}), 127.9 (CH_{ar.}), 128.0 (CH_{ar.}), 128.6 (CH_{ar.}), 130.1 (CH_{ar.}), 130.6 (CH_{ar.}), 133.3 (C_{q,ar.}), 134.2 (C_{q,ar.}), 137.0 (C_{q,ar.}), 142.8 (CH_{ar.}) 152.0 (CH_{ar.})

4-(4-Chlorophenyl)isochinolin **73b**

Nach **AAV 1** reagierten 416mg (2mmol) Bromisochinolin **133** mit 390mg 4-Chlorphenylboronsäure, 105mg Triphenylphosphin, 795mg Natriumcarbonat und 63mg Palladium auf Aktivkohle zu 410mg (1,7mmol, 8%) 4-(4-Chlor-phenyl)isochinolin **73b**.

Gelber Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.78-7.63 (m, 4H), 7.89 (dd p, J = 8.47, 8.47, 8.47, 8.47, 4.20, 1.92 Hz, 3H), 8.09 (d, J = 8.37 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.22, 1.93 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.50 (s, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 124.4 (CH_{ar.}), 127.3 (CH_{ar.}), 128.0 (CH_{ar.}), 128.9 (CH_{ar.}), 130.8 (CH_{ar.}), 131.4 (CH_{ar.}), 132.1 (C_{q,ar.}), 134.0 (C_{q,ar.}), 134.1 (C_{q,ar.}), 135.4 (C_{q,ar.}), 142.7 (CH_{ar.}), 152.3 (CH_{ar.})

EA: C₁₅H₁₀ClN

ber.: C: 75,16 H: 4,21 N: 5,84 Cl: 14,79

gef.: C: 75,97 H: 4,41 N: 5,83 Cl: 14,47

HRMS (EI) m/z : C₁₅H₁₀ClN ber.: 239,0502

gef.: 239,0502

4-(4-Fluorophenyl)isochinolin 73c

Nach **AAV 1** reagierten 418mg (2mmol) Bromisochinolin **133** mit 418mg 4-Fluorphenylboronsäure, 105mg Triphenylphosphin, 795mg Natriumcarbonat und 63mg Palladium auf Aktivkohle zu 296mg (1,33mmol, 66%) 4-(4-Fluor-phenyl)isochinolin **73c**.

Gelber Schaum

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.13 (t, J = 8.68, 8.68 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.74, 5.40 Hz, 2H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 11.85, 4.06 Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 115.3 (d, J = 21.32 Hz CH_{ar.}), 124.5 (CH_{ar.}), 127.3 (CH_{ar.}), 128.0 (CH_{ar.}), 130.7 (CH_{ar.}), 131.7 (d, J = 8.03 Hz, CH_{ar.}), 132.3 (d, J = 3.42 Hz, C_{q,ar.}), 132. (d, J = 3.39 Hz, C_{q,ar.}), 134.2 (C_{q,ar.}), 142,7 (CH_{ar.}), 152.1 (CH_{ar.}), 162.7 (d, J = 247.48 Hz, C_{q,ar}-F)

EA: C₁₅H₁₀FN

ber.: C: 80,70 H: 4,51 N: 6,27

gef.: C: 80,49 H: 4,77 N: 6,44

(1R)-Menthyl-1-(1H-indol-3-yl)-4-phenylisochinolin-2(1H)-carboxylat 183a

Nach AAV 1 reagierten 400mg (0,79mmol) **172o** mit 151mg Phenylboronsäure, 42mg Triphenylphosphin, 795mg Natriumcarbonat und 25mg Palladium auf Aktivkohle zu 383mg (0,76mmol, 96%) **183a**.

Gelber Schaum

R_f: 0,42 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1H 0.51-2.13 (m, 18H, Menthyl), 4.86-4.55 (m, 1H, CH-O), 6.78-6.46 (m, 2H, CH_{ar}), 6.86 (t, *J* = 9.66, 9.66 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.14 (ddq, *J* = 13.97, 13.97, 13.97, 8.69, 6.42 Hz, 8H, CH_{ar}), 7.46-7.26 (m, 5H, CH_{ar}), 7.99-7.82 (m, 2H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.6 (CH₃), 20.2 (CH), 20.4 (CH₃), 21.7 (CH₃), 22.9 (CH₂), 25.7 (CH), 31.0 (CH), 33.9 (CH₂), 41.0 (CH₂), 46.8 (CH), 51.2 (CH-N), 76.1 (CH-O), 110.6 (CH_{ar}), 117.0 (C_{q,ar}), 119.5 (C=CH-N), 120.0 (CH_{ar}), 121.7 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 123.6 (CH_{ar}), 124.1 (CH_{ar}), 126.5 (C_{q,ar}), 126.9 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 132.6 (C_{q,ar}), 135.9 (C_{q,ar}), 137.3 (C_{q,ar}), 152.77 (CO)

HRMS (EI) *m/z*: C₃₄H₃₆N₂O₂ ber.: 504,27768

gef.: 504,27767

(1R)-Menthyl 4-(4-acetylphenyl)-1-(4-(diethylanilino)-isochinolin-2(1H)-carboxylat 183b

Nach AAV 1 reagierten 390mg (0,73mmol) **172n** mit 150mg 4-Acetylphenylboronsäure, 40mg Triphenylphosphin, 290mg Natriumcarbonat und 25mg Palladium auf Aktivkohle zu 344mg (0,6mmol, 81%) **183b**.

Hellgelber Schaum

R_f: 0,375 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,53-2,10 (m, 24H, Menthyl+2xCH₃), 2.56 (s, 3H, CH₃), 3.21 (q, *J* = 7.02, 7.02, 7.01 Hz, 4H, 2x CH₂), 4.69 (m, 1H, CH-O), 6.45 (d, *J* = 8.54 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.17-6.97 (m, 6H, CH_{ar}), 7.47 (t, *J* = 7.59, 7.59 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.93 (dd, *J* = 8.24, 1.30 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.65 u. 7.99 (d, *J* = 8.53 Hz, 1H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.6 (CH₃), 20.8 (CH), 22.0 (CH₃), 26.6 (CH₃), 31.5 (CH₃), 34.2 (CH₂), 41.4 (CH₂), 44.2 (CH₂), 47.3 (CH), 57.4 (CH), 111.1 (CH_{ar}), 123.8 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}),

127.4 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.7(CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 135.8, 136.6 (C_{q,ar}), 142.9 (C_{q,ar}), 144.3 (C_{q,ar}), 147.2 (C_{q,ar}), 153.7 (CO₂), 197.7(CO)

HRMS (EI): C₃₈H₄₆N₂O₃ ber.: 578,35084

gef.: 578,35080

AAV 2: Darstellung der *Reissert*-verbindungen aus Menthylisochinolinium-Salzen

Zu einer Lösung von 2,00 mmol (-)-(R)-Menthylchloroformiat in 50 ml trockenem Dichlormethan werden bei -40°C 20 mol% wasserfreies AlCl₃ zugesetzt. Zu dieser Lösung wurde nach 5 Minuten langsam unter Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 2.00 mmol Isochinolin in 5 ml trockenem Dichlormethan zugegeben. Nach dem die Lösung langsam gelb geworden ist (ca. 45-60 min), wurde sie auf -78°C abgekühlt. Anschließend wurden 2.00 mmol des entsprechenden Nucleophils in 20 ml Dichlormethan über 45 min. zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmt. Die farblos gewordene Lösung wurde mit 50 ml Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase noch 3mal mit je 60 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und dem Entfernen des Lösungsmittels in Vakuum wurde das Produkt durch SC gereinigt.

1-Cyano-2-(1R)-menthyloxycarbonyl-1,2-dihydroisochinolin 136a

Gemäß **AAV 2** reagierten 3.60 ml (3.710 g, 16.96 mmol) (-)-(R)-Menthylchloroformiat, 0.452g (3.39 mmol) AlCl₃, 2.00 ml (2.192 g, 16.96 mmol) Isochinolin und 1.53 ml (1.68 g, 16.96 mmol) TMSCN zu 5.741 g (16.62 mmol, 98%) **136a**. Im Wasserbad des Rotations-verdampfers (40 °C) ist das Produkt ein zähes farbloses Öl, das bei RT zu einem weißen Feststoff erstarrt. Bei Verunreinigungen (DC-Kontrolle) konnte das Produkt mittels SC (CH₂Cl₂) gereinigt werden.

Weißer Feststoff, F_p = 37-39°C, $[\alpha]_D^{20} = -59.6^\circ$ (c = 1, CH₂Cl₂), R_f = 0.80 (Hexan / EtOAc 6:4), R_f = 0.90 (CH₂Cl₂).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.75-2.19 (m, 18 H, Menthyl), 4.75 (m, 1H, CH-O, Menthyl), 6.01 (d, 1H, J = 5.2, CHCH-N), 6.39 (s, 1H, CH-CN), 6.81-6.92 (m, 2H, CH_{ar}), 7.00 (d, 1H, J = 5.2, CHCH-N), 7.11-7.40 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.8 (CH₃), 22.2 (CH(CH₃)₂), 22.4 (2 CH₃), 23.4 (CH₂), 26.6 (CH-CH₃), 31.8 (CH), 34.4 (CH₂), 41.5 (CH₂), 47.5 (CH), 78.6 (CH), 109.1 (CHCH-N), 117.1 (CN), 123.8 (C_{ar}), 124.4 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 128.4 (CHCH-N), 130.4 (CH_{ar}), 130.7 (C_{ar}), 152.3 (CO).

EA: ber.: C: 74.51 H: 7.75 N: 8.28
gef.: C: 74.71 H: 7.77 N: 8.28

1-Cyano-2-(1*R*)-menthyloxycarbonyl-4-brom-1,2-dihydroisochinolin 136b

Nach **AAV 2** wurden 3.60 ml (3.710 g, 16.96 mmol) (-)-(*R*)-Menthylchloroformiat, 0.452g (3.39 mmol) AlCl₃, 3.459 g (16.96 mmol) 4-Bromisochinolin und 1.53 ml (1.68 g, 16.96 mmol) TMSCN zu 6.77 g (16.28 mmol, 96%) **136b**. Bei Verunreinigungen (DC-Kontrolle) konnte das Produkt mittels SC (CH₂Cl₂) gereinigt werden.

Weißer Feststoff, F_p = 62-64°C, $[\alpha]_D^{20}$ = - 62.1° (c = 1, CH₂Cl₂), R_f = 0.85 (CH₂Cl₂).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.79-2.20 (m, 18 H, Menthyl), 4.74 (m, 1H, CH-O, Menthyl), 6.41 (s, 1H, CH-CN), 7.18-7.45 (m, 5H, 4 CH_{ar} und Br-C-CH-N),).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.3 (CH₃), 20.8 (CH(CH₃)₂), 21.9 (2 CH₃), 23.3 (CH₂), 26.2 (CH-CH₃), 30.9 (CH), 34.0 (CH₂), 41.1 (CH₂), 47.1 (CH), 78.8 (CH), 84.0 (CH), 103.9 (C-CH-N), 116.2 (CN), 124.7 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 130.4 (C-CH-N), 130.4 (CH_{ar}), 149.9 (C_{ar}), 151.0 (CO).

HRMS (+EI): C₂₁H₂₅N₂O₂Br ber.: 416.1099
gef.: 416.1099

1-Cyano-2-(1*R*)-menthyloxycarbonyl-4-phenyl-1,2-dihydroisochinolin 136c

Nach **AAV 2** wurden 550mg (2,5 mmol) (-)-(*R*)-Menthylchloroformiat, 65mg (0,5mmol) AlCl₃, 430mg (2,1mmol) 4-Phenylisochinolin und 210mg (2,1mmol) TMSCN zu 604mg (1,46mmol, 69%) **136c** umgesetzt.

R_f: 0,85 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.70-2.10 (m, 18H, Menthyl), 4.75 (m, 1H, CH-O), 6.17 u. 6.83 (d, *J* = 8.5, 1H, CH_{ar}), 6.36 u. 7.01 (d, *J* = 6.1, 1H, CH_{ar}), (7.09 (s, 1H, CH-CN), 7.13-7.29 (m, 3H, CH_{ar}), 7.32-7.41 (m, 5H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.9 (CH₃), 23.4 (CH₂), 26.5 (CH), 31.4 (CH₃), 34.1 (CH₂), 41.1 (CH₂), 46.1 (CH), 47.1(CH), 78.3 (CH-O), 116.7 (CN), 122.2 (CH_{ar}), 122.8 (C_{q,ar}), 125.1 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 131.5 (C_{q,ar}), 136.2 (C_{q,ar}), 152.1 (CO)

HRMS (+EI): C₂₇H₃₀N₂O₂ ber.: 414,23073

gef.: 414,23066

2-(1*R*)-Menthyl-1-cyanophthalazin-2(1*H*)-carboxylat 136d

Nach **AAV 2** wurden 240mg (1,1mmol) (-)-(*R*)-Menthylchloroformiat, 30mg (0,2mmol) AlCl₃, 131mg (1,0mmol) Phthalazin und 100mg (1,1mmol) TMSCN zu 313mg (0,92mmol, 92%) **136d** umgesetzt.

R_f: 0,32 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.65-2.1 (m, 18H, Menthyl), 4.83 (m, 1H, CH-O), 6.33 u. 6.35 (s, 1H, CH-CN), 7.32 (t, *J* = 7.59, 7.59 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.41-7.55 (m, 2H, CH_{ar}), 7.74 (s, 1H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.3 (CH₃), 20.7 (CH), 21.9 (CH₃), 23.4 (CH₂), 26.1 (CH), 31.5 (CH₃), 34.1 (CH₂), 40.9 (CH₂), 43.5(CH), 47.0 (CH), 78.8 (CH-O), 115.6 (CN), 123.4 (C_{q,ar}), 125.1 (C_{q,ar}), 125.2 (C_{q,ar}), 126.4 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 130.7 (CH_{ar}), 132. (CH_{ar}), 142.3 (CH_{ar}), 153.2 (CO),

2-(1R)-Menthyl-1-cyanochinazolin-2(1H)-carboxylat 136e

Nach **AAV 2** wurden 240mg (1,1mmol) (-)-(R)-Menthylchloroformiat, 28mg (0,2mmol) AlCl_3 , 132mg (1,0mmol) Phthalazin und 100mg (1,1mmol) TMSCN zu 340mg (1,0mmol, quant) **136e** umgesetzt.

R_f: 0,14 (DCM)

¹H-NMR (CDCl_3): δ = 0.65-2.1 (m, 18H, Menthyl), 4.84 (m, 1H, CH-O), 6.08 u. 6.11 (s, 1H, CH-CN), 7.18-7.42 (m, 5H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl_3): δ = 16.3 (CH₃), 20.7 (CH), 21.9 (CH₃), 23.3 (CH₂), 26.6 (CH), 31.5 (CH₃), 33.9 (CH₂), 40.6 (CH₂), 43.7 (CH), 47.0 (CH-CN), 80.1 (CH-O), 116.0 (CN), 120.8 (C_{q,ar}), 123.6 (C_{q,ar}), 126.6 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 131.1 (CH_{ar}), 140.5 (CH_{ar}), 150.9 (CO),

AAV 3 Alkylierung der Reissert-Verbindung

In einem unter Vakuum ausgeheizten und unter Argonüberdruck abgekühlten Schlenkkolben wurden 338 mg (1mmol) des Nitrils **136a** in 50 ml trockenem THF gelöst. Nach dem die Lösung auf -78°C abgekühlt wurde, wurde sie tropfenweise mit 1,2 ml LDA-Lösung (1,8 M in THF/ Heptan/ Ethylbenzol; 2,2 mmol; 2,2 Äq.) versetzt. Die resultierende dunkelrote Lösung wurde eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 1 mmol (1 Äq.) des betreffenden Alkylierungsmittels in 3 ml trockenem THF langsam über ½ Stunde zugetopft. Die Reaktionsmischung wurde noch ca. 6 h bei -78°C gerührt, wobei ein Farbumschlag von dunkelrot zu dunkelgrün zu beobachten war (DC-Kontrolle des Reaktionsablaufs). Anschließend wurde die Lösung bei -78°C mit 30 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung behandelt und dann auf RT aufgetaut. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach der Reinigung mittels SC (CH_2Cl_2) wurden die Alkylierungsprodukte erhalten.

1-Cyan-1-benzyl-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138a

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.6-2.3 (m, 18 H, Menthyl); 3.31 (t, 1 H, *J* = 12.6, ArCH); 3.60-3.95 (m, 1 H, ArCH); 4.70-5.00 (m, 1 H, CH-O); 5.37+5.47 (d+d, 1 H, *J* = 7.18+8.12); 6.60-7.50 (m, 9H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.2; 20.9; 22.0; 23.2; 26.5; 31.5; 34.1; 41.0; 46.0 (CH₂Ph); 47.1; 60.8 (C-CN); 78.1; 105.4 (CH-CH-N); 118.8 (CN); 124.3; 124.7; 127.0; 127.2 (CH_{ar}); 127.3; 127.6 (CH_{ar}); 127.9 (CH_{ar}); 128.0; 129.4 (CH_{ar}); 129.5; 130.7; 130.8; 132.9; 152.0 (CO)

HRMS (EI): C₂₈H₃₂N₂O₂ ber.: 428.2464

gef.: 428.2465

1-Cyan-1-(3-methoxybenzyl)-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138b

87% R_f = 0,68 (CH₂Cl₂) 0,27 (CyH/EE 95:5)

Farbloses Öl,

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.7-2.3 (m, 18 H, Menthyl); 3.28 (m, 1 H, ArCH); 3.61 (s, 3 H, OCH₃); 3.65-3.90 (m, 1 H, ArCH); 4.92 (m, 1 H, CH-O); 5.40 (d, 1 H, *J* = 7.74 Hz); 6.20 (s, 1H, CH_{ar}); 6.42 (d, *J* = 7.36, CH_{ar}); 6.65-6.85 (m, 2H, CH_{ar}); 6.94 (m, 1H, CH_{ar}); 7.0-7.5 (m, 4H, CH_{ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.2 (CH₃); 20.9; 22.9; 23.2; 26.5; 31.5; 34.1; 41.0; 46.0 (CH₂Ph); 47.1; 54.9 (OCH₃); 60.8 (C1); 78.1; 105.3 (CH-CH-N); 113.7; 115.7; 118.8 (CN); 123.1; 124.4; 124.7; 127.2 (C_{ar}H); 128.0 (C_{ar}H); 128.8; 128.9 (C_{ar}H); 129.4 (C_{ar}H); 129.6; 134.3; 152.0 (CO); 159.0 (COCH₃).

HRMS (EI) C₂₉H₃₄N₂O₃: ber.: 458.2569

gef.: 458.2570

1-(4-Chlor)but-2-enyl-1-cyano-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138c

84% R_f: 0,31 (CyH/EE 95:5)

Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.59-2.17 (m, 18H, Menthyl), 2.87-2.69 (m, 1H, C_q-CH₂-CH=), 3.19 (dd, *J* = 14.09, 7.81 Hz, 1Hm C_q-CH₂-CH=), 3.86-3.55 (m, 2H, CH₂-Cl), 4.94-4.62 (m, 1H, CH-O),

5.50-5.31 (m, 1H, CH=CH-CH₂-Cl), 5.60 (d, $J = 8.17$ Hz, 1H, N-CH=CH), 5.80-5.64 (m, 1H, CH=CH-CH₂-Cl), 6.83 (d, $J = 8.05$ Hz, 1H, N-CH=CH), 6.95 (dd, $J = 7.09, 1.77$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.16-7.05 (m, 1H, CH_{ar}), 7.20 (dt, $J = 6.80, 6.66, 1.62$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.46 (d, $J = 7.18$ Hz, 1H CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.2$ (CH₃), 20.8 (CH₃), 21.9 (CH₃), 23.2 (CH₂), 26.5 (CH), 31.5 (CH), 34.0 (CH₂), 37.9 (CH₂), 38.4 (CH₂), 40.9 (CH₂), 47.1 (CH), 59.5 (C_q), 78.4 (CH-O), 105.5 (CHCH-N), 118.0 (CN), 124.8 (CH_{ar}), 124.95 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 125.6 (C_{q,ar}), 126.8 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 129.0 (C_{q,ar}), 129.6 (CH_{ar}), 131.6 (CH_{ar}), 151.9 (CO),

1-Allyl-1-cyan-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138d

75% R_f: 0,56 (CyH/EE 95:5)

Farbloses Öl,

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.6$ -2.3 (m, 23 H), 2.70-2.85 (m, 1 H, =CHCH₂), 3.15-3.35 (m, 1 H, =CHCH₂), 4.75-4.95 (m, 1 H, CH-O), 4.95-5.15 (m, 2 H), 5.64 (m, 2 H), 6.80-7.60 (m, 5H, 4*CH_{ar} + CHCH-N).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.3$; 20.8; 22.0; 23.4; 26.5; 31.6; 34.2; 41.1; 45.7 (=CHCH₂); 47.3; 59.8 (C_q); 78.2 (CHO); 105.4 (CH-CH-N); 118.6 (CN); 121.5 (=CH₂); 125-130 viele Signale; 152.0 (C=O).

HRMS (ESI) m/z : C₂₄H₃₀N₂O₂+H⁺ ber.: 379.2380

gef.: 379.2380

AAV 4 Alkylierung der Reissert-Anionen mit Elektrophilen

1 mmol Reissert-Verbindung **136a** und 1 mmol Elektrophil werden in einem Gemisch aus DMF und Et₂O gelöst (der Ether verhindert Gefrieren des DMF bei Kühlung mit Trockeneis und dient als Lösungsvermittler zwischen DMF und Mineralöl vom Natriumhydrid, kann bei Arbeiten bei 0 °C auch wegfallen) und unter Schutzgas gerührt. Zu der Lösung wurde NaH (als 60% Dispersion in Mineralöl, an Luft abgewogen) gegeben. Die hellbraun trübe Suspensi-

on, welche bei 0 °C sichtbar Gas entwickelt, wird zwei Stunden im Eisbad gerührt. Durch Zugabe von Methanol wird eventuell noch vorhandenes NaH zersetzt. DMF wird abrotiert, der Rückstand mit Toluol noch mal abrotiert. Einfacher kann das DMF entfernt werden, indem die Lösung mit DCM verdünnt und mit Wasser extrahiert wird. Die DCM-Lös. wird noch mit 0,1 M HCl und ges. NaCl gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, über Kieselgel filtriert und einrotiert. Es bleibt ein braunes Öl, welches für R = Benzyl oder Allyl genügend rein für weitere Umsetzung ist. Reinigung kann durch Säulenchromatographie mit CyHex/EtOAc (7:3) oder Dichlormethan erfolgen.

1-Allyl-1-cyan-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138f

Nach AAV 4 wurden 1,696 g (5,00 mmol) **138a** mit 606 mg (5,0 mmol) Allylbromid in 4 ml DMF + 1 ml Et₂O mit 202 mg (5,05 mmol) NaH (60% in Öl) bei -78 °C umgesetzt.

Farbloses Öl, 1,90 g (95%) mit 5% Edukt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.6-2.3 (m, 23 H), 2.70-2.85 (m, 1 H, =CHCH₂), 3.15-3.35 (m, 1 H, =CHCH₂), 4.75-4.95 (m, 1 H, CH-O), 4.95-5.15 (m, 2 H), 5.64 (m, 2 H), 6.80-7.60 (m, 5H, 4*CH_{ar} + CHCH-N)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.3; 20.8; 22.0; 23.4; 26.5; 31.6; 34.2; 41.1; 45.7 (=CHCH₂); 47.3; 59.8 (C_q); 78.2 (CHO); 105.4 (CH-CH-N); 118.6 (CN); 121.5 (=CH₂); 125-130 viele Signale; 152.0 (C=O).

1-Cyan-1-(2-methylallyl)-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138g

Nach AAV 4 wurden 1,692 g (5,00 mmol) **136a** mit 566 mg (6,25 mmol) Methallylchlorid in 5 ml DMF + 5 ml Et₂O mit 246 mg (6,15 mmol) NaH (60% in Öl) bei 0 °C umgesetzt. Nach SC 1,94g (99%).

Farbloses Öl, R_f = 0,77 (CH₂Cl₂).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,6-2,2 (m, 21 H, Menthyl + Methyl), 2,71 (d, 1 H, J = 13,0, CH₂), 3,06 (d, 1 H, J = 13,0, CH₂), 4,53 (s, 1 H, =CH₂), 4,80(m, 2 H, =CH₂, CH-O), 5,63 (d, 1 H, J = 8,1, CHCH-N), 6,84 (d, 1 H, J = 7,9, CH_{ar}), 6,96 (m, 1H, CH_{ar}), 7,18 (m, 2 H, CH_{ar}), 7,54 (m, 1H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 15.6; 20.6; 21.8; 23.0; 23.3; 26.2; 31.3; 33.9; 40.8; 46.9; 47.6; 59.4 (C_q); 77.8 (CHO); 105.5 (CH-CH-N); 117.9 (CN); 118.9 (=CH₂); 124.4; 124.8; 126.7; 127.2; 128.7; 128.9; 129.2; 138.2 (=C_q); 151.7 (CO).

HRMS (EI): C₂₅H₃₂N₂O₂ ber.: 392,2464

gef.: 392,2465

Chirale HPLC : 9,8 min (100%; 0,5 ml/min Isopropanol/Hexan 3 :97)

1-Cyan-1-(3-chlorpropyl)-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138h

Nach AAV 4 wurden 338 mg (1,00 mmol) **136a** mit 200 mg (0,98 mmol) 1-Chlor-3-iodpropan in 0,7 ml DMF + 0,3 ml Et₂O mit 41 mg (1,03 mmol) NaH (60% in Öl) bei RT umgesetzt. Abdestillieren des Lösungsmittels, in 20ml Et₂O gelöst mit 2*10 ml Wasser waschen, Trocknen, Filtrieren über Kieselgel, Abdestillieren des Ethers lieferte 421 mg (101%) Produkt (10% Edukt).

Farbloses Öl, R_f = 0,74 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.5-2.2 (m, 25 H), 2.50-2.90 (m, 1 H), 3.20-3.50 (m, 2 H), 4.65-4.90 (m, 1 H, CH-O), 5.60 (m, 1 H, CHCH-N), 6.80-7.60 (m, 5H, 4*CH_{ar} + CHCH-N)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.0; 20.5; 21.7; 23.0; 26.1; 31.2; 33.8; 38.4; 40.7; 43.6; 46.9; 59.1 (C_q); 77.9 (CHO); 105.0 (CH-CH-N); 118.5 (CN); 125-130 viele Signale; 151.6 (C=O).

1-Cyan-1-(4-iodbutyl)-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138i

Nach AAV 4 wurden 339 mg (1,00 mmol) **136a** mit 310 mg 1,4-Diiodbutan in 0,7 ml DMF + 0,3 ml Et₂O mit 41 mg (1 mmol) NaH (60% in Öl) bei 0 °C umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung lieferte ein Gemisch von 359 mg (69%) Produkt mit 40 mg (11%) Edukt.

Farbloses Öl, R_f = 0,74 (CH₂Cl₂).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.70-2.20 (m, 23 H, Menthyl + Butyl); 2.56 (m, 1 H, Butyl); 3.04 (m, 2 H, Butyl); 4.86 (m, 1 H, CHO); 5.67 (d, 1 H, J = 8.10, CHCH-N); 6.94 (d, 1 H, J = 8.30, CHCH-N); 7.03 (d, 1 H, J = 8.90, CH_{ar}); 7.26 (m, 2 H, CH_{ar}); 7.52 (d, 1 H, J = 8.70, CH_{ar})

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 5.5 ($-\text{CH}_2\text{I}$); 16.3; 20.8; 21.9; 23.3; 24.0; 26.4; 31.4; 32.5; 34.0; 39.8; 40.9; 47.1; 59.6; 78.1; 105.3 ($\underline{\text{CH}}\text{-CH-N}$); 118.8 (CN); 124.6; 125.0; 126.5; 127.6; 128.2; 129.0; 129.3; 151.8 (CO).

HRMS (EI): $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{IN}_2\text{O}_2$ ber.: 520.1587

gef.: 520.1587

1-Cyan-1-(3-iodpropyl)-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138j

Nach AAV 4 wurden 338 mg (1,00 mmol) **136a** mit 435 mg 1,3-Diodpropan (1,47 mmol) in 1 ml DMF + 0,5 ml Et_2O mit 51 mg (1,28 mmol) NaH (60% in Öl) bei 0 °C umgesetzt. SC (30*275, DCM) lieferte ein Gemisch von 322 mg (64%) Produkt mit 28 mg (8%) Edukt.

Farbloses Öl, R_f = 0,77 (CH_2Cl_2)

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.70-2.20 (m, 21 H, Menthyl + Propyl); 2.70 (m, 1 H, Propyl); 3.00 (m, 2 H, Propyl); 4.84 (m, 1 H, CHO); 5.65 (d, 1 H, J = 8.31, $\underline{\text{CH}}\text{CH-N}$); 6.94 (d, 1 H, J = 8.12, $\text{CHCH}\underline{\text{N}}$); 7.01 (d, 1 H, J = 8.12, CH_{ar}); 7.25 (m, 2 H, CH_{ar}); 7.53 (d, 1 H, J = 8.13, CH_{ar})

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 4.4 ($-\text{CH}_2\text{I}$); 16.2; 20.8; 21.9; 23.2; 26.3; 27.0; 31.4; 33.9; 40.9; 47.1; 59.1; 78.2; 105.2 ($\underline{\text{CH}}\text{-CH-N}$); 118.6 (CN); 124.5; 125.1; 126.4; 127.6; 128.0; 128.9; 129.4; 151.7 (CO)

1-Cyan-1-butyl-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138k

Nach AAV 4 wurden 339 mg (1,00 mmol) **136a** mit 188 mg 1-Iodbutan (1,00 mmol) in 1,5 ml DMF + 0,5 ml Et_2O mit 40 mg (1,00 mmol) NaH (60% in Öl) bei RT umgesetzt. Aufarbeitung ohne SC lieferte 375 mg (95%) fast reines Gemisch aus Produkt mit Eduktspuren.

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.60-2.20 (m, 31 H, Menthyl + Butyl); 2.53 (m, 1 H, Butyl); 4.84 (m, 1 H, CHO); 5.63 (t, 1 H, J = 6.89, $\underline{\text{CH}}\text{CH-N}$); 6.97 (m, 2 H); 7.23 (m, 2 H); 7.52 (m, 1 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 13.7; 16.1; 20.7; 21.9; 22.0; 23.2; 25.0; 26.3; 31.4; 34.0; 40.9; 47.1; 59.9; 77.8; 105.2 ($\underline{\text{CH}}\text{-CH-N}$); 119.1 (CN); 124.6-129.1 (Aromaten, nicht zuzuordnen); 151.8 (CO)

1-Cyan-1-benzyl-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138a

Nach AAV 4 wurden 1,695 g (5,00 mmol) **136a** mit 368 mg (5,04 mmol) Benzylchlorid in 3 ml DMF + 2 ml Et₂O mit 210 mg (5,25 mmol) NaH (60% in Öl) bei 0 °C umgesetzt. Aufarbeitung lieferte 2,288 g (107%) Rohprodukt, welches durch SC (40*335, DCM, EV 380-600ml) gereinigt wurde: 1,93 g (90%) Produkt mit 0,14 g (8%) Edukt verunreinigt.

Analytische Daten entsprechen **138a**

Chirale HPLC: 9,4 min + 10,9 min + 11,4 min (90% + 4% + 5%; 0,5 ml/min Isopropanol/Hexan 3:97)

1-Cyan-1-(2-brombenzyl)-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138l

Nach AAV 4 wurden 1,35 g (4,0 mmol) **136a** mit 825 mg (4,0 mmol) 2-Brombenzylchlorid in 3 ml DMF + 1 ml Et₂O bei mit 161 mg (4,0 mmol) NaH (60% in Öl) bei -30 °C umgesetzt. Aufarbeitung lieferte 2,14 g Rohprodukt, welches durch SC (40*345, DCM) gereinigt wurde: 1,667 g (82%) Reinprodukt mit Eduktspuren.

Hellgelbes Öl, R_f = 0,84 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.6-2.3 (m, 18 H, Menthyl); 3.46 (m, 1 H, ArCH); 3.95 (m, 1 H, ArCH); 4.86 (m, 1 H, CH-O); 5.56 (d, 1 H, J = 7.93); 6.70-7.50 (m, 9H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.1; 20.9; 22.0; 23.1; 26.4; 31.5; 34.0; 41.0; 43.8; 47.0; 47.1; 53.5; 60.9; 78.2; 105.9 (CH-CH-N); 118.4 (CN); 124.5-132.9 (Aromaten); 151.9 (CO).

1-Cyan-1-(3-methoxybenzyl)-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138m

Nach AAV 4 wurden 1,692 g (5,00 mmol) **136a** mit 1,946 g (6,58 mmol) 3-Methoxybenzylbromid (68%ig) in 5 ml DMF + 5 ml Et₂O mit 241 mg (6,03 mmol) NaH (60% in Öl) umgesetzt (in 2 h von -20 °C auf 0 °C erwärmt). Bei 6 mbar und 60 °C wurden Kresolmethylether und DMF abdestilliert, der Rückstand wurde in 25 ml DCM gelöst und mit 2*25 ml Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet, das DCM abdestilliert und der Rückstand über 35 g KG in einer konischen Säule mit DCM eluiert, wobei aus den Produktfraktionen nach Einengen 2,846 g (124%) gewonnen wurden. Erneute Chromatographie über 200 g KG mit DCM in einer Säule 40*350 (EV = 540-1000 ml) gab 2,040 g (89%) Reinprodukt.

Farbloses Öl, R_f = 0,68 (CH₂Cl₂)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.7-2.3 (m, 18 H, Menthyl); 3.28 (m, 1 H, ArCH); 3.61 (d, 3 H, OCH₃); 3.65-3.90 (m, 1 H, ArCH); 4.92 (m, 1 H, CH-O); 5.39+5.47 (d+d, 1 H, *J* = 7.74+8.12); 6.20+6.26 (s+s, 1H, CH_{ar}); 6.42 (d, *J* = 7.36, CH_{ar}); 6.65-6.85 (m, 2H, CH_{ar}); 6.94 (~t, 1H, CH_{ar}); 7.0-7.5 (m, 4H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.2; 20.9; 22.9; 23.2; 26.5; 31.5; 34.1; 41.0; 46.0 (CH₂Ph); 47.1; 54.9 (OCH₃); 60.8 (C1); 78.1; 105.3 (CH-CH-N); 113.7; 115.7; 118.8 (CN); 123.1; 124.4; 124.7; 127.2 (C_{ar}H); 128.0 (C_{ar}H); 128.8; 128.9 (C_{ar}H); 129.4 (C_{ar}H); 129.6; 134.3; 152.0 (CO); 159.0 (COCH₃).

HRMS (EI): C₂₉H₃₄N₂O₃ ber.: 458.2569

gef.: 458.2570

Chirale HPLC: 10,6 min (96%; 0,5 ml/min Isopropanol/Hexan 5:95)

1-Cyan-1-(2-brommethylbenzyl)-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138n

Nach AAV 4 wurden 338 mg (1,00 mmol) **136a** mit 324 mg (1,23 mmol) α, α'-Dibrom-*o*-xylol in 0,7 ml DMF + 0,3 ml Et₂O mit 48 mg (1,20 mmol) NaH (60% in Öl) umgesetzt, wobei weitere 1,5 ml Et₂O zugesetzt wurden damit das Gemisch nach Ausfallen von Salz rührbar bleibt. SC (30*275, DCM) lieferte ein Gemisch aus 350 mg (67%) Produkt und 39 mg (12%) Edukt.

Weißer Schaum, R_f = 0,77 (CH₂Cl₂)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.7-2.3 (m, 18 H, Menthyl); 3.40-3.70 (m, 2 H, ArCH₂); 3.70-4.00 (m, 1 H, ArCH₂); 4.10-4.20 (m, 1 H, ArCH₂); 4.70-5.10 (m, 1 H, CH-O); 5.70+5.73 (d+d, 1 H, *J* = 8.31+8.50); 6.80-7.40 (m, 9H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.1; 20.8; 21.9; 23.0; 26.3; 31.3; 33.9; 40.0; 40.9; 47.0 (CH₂Ph); 61.0 (C1); 78.0; 105.7 (CH-CH-N); 117.7 (CN); 124.3; 124.8; 126.3; 126.7; 127.6; 128.9; 129.6; 130.5; 131.4; 132.9; 138.0; 151.7 (CO).

1-Cyan-1-benzyl-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 138a

Nach AAV 4 wurden 339 mg (1,00 mmol) **136a** mit 230 mg (1,00 mmol) TEBA in 0,7 ml DMF + 0,3 ml Et₂O mit 40 mg (1,00 mmol) NaH (60% in Öl) bei 0 °C umgesetzt. Nach Auftauen über Nacht wurde mit MeOH gequench, mit 20 ml Et₂O versetzt und mit 2*10 ml H₂O, 5 ml

0,1 M HCl und 5 ml 0,1 M NaOH gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. SC (30*330, EtOAc/CyHex 3:7) lieferte ein Gemisch von 298 mg (69%) Produkt mit 94 mg (28%) Edukt verunreinigt.

Klares hellgelbes Öl, $R_f = 0,84$ (EtOAc/CyHex 3:7). NMR wie **138a**.

Kohlensäure-(-)-menthylester-isochinolin-1-yl-phenyl-methylester 138o

Nach AAV 4 wurden 338 mg (1,00 mmol) **45a** mit 114 mg (1,1 mmol) Benzaldehyd (ohne Reinigung aus Flasche) in 0,8 ml DMF mit 43 mg (1,1 mmol) NaH (60% in Öl) bei RT umgesetzt. Aufarbeitung und SC (30*330, DCM) lieferte 324 mg Produkt (73%).

Gelbes Öl, $R_f = 0,61$ (DCM)

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.60\text{--}2.15$ (m, 18 H, Menthyl); 4.57 (m, 1 H, CH-O); 7.27 (m, 3 H); 7.35–7.65 (m, 6 H); 7.71 (m, 1 H); 8.24 (m, 1 H); 8.57 (m, 1H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 16.2; 20.8; 22.0; 23.2; 25.8; 26.9; 31.4; 34.1; 40.8; 47.1; 79.4; 120.8; 124.5; 125.6; 127.2; 127.4; 127.5; 128.2; 128.3; 129.6; 136.5; 137.7; 141.5; 154.3; 156.8$. (Aromaten-Signale teilweise doppelt so daß keine Zuordnung möglich)

Kohlensäure-(-)-menthylester-isochinolin-1-yl-(4-methoxy-phenyl)-methylester 138p

Nach AAV 4 wurden 339 mg (1,00 mmol) **136a** mit 144 mg (1,06 mmol) Anisaldehyd (ohne Reinigung aus Flasche) in 2 ml DMF mit 41 mg (1,0 mmol) NaH (60% in Öl) bei RT umgesetzt. Aufarbeitung und SC (30*330, CyHex/EtOAc 7:3) lieferte 202 mg Produkt (45%)

Gelbes Öl, $R_f = 0,73$ (CyHex/EtOAc 7:3)

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.50\text{--}2.10$ (m, 18 H, Menthyl); 3.69 (s, 1 H, OCH_3); 4.51 (m, 1 H, CH-O); 6.82 (d, 2 H, $J = 8.12$); 7.36 (m, 1 H, $J = 7.75$); 7.40–7.52 (m, 2 H); 7.57 (m, 2 H); 7.75 (m, 1 H); 8.18 (m, 1 H); 8.56 (m, 1 H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 15.9; 20.7; 21.9; 23.1; 25.7; 26.9; 31.3; 34.1; 40.7; 47.0; 55.1; 78.7; 113.9; 120.7; 124.6; 125.6; 127.3; 127.4; 129.4; 129.8; 136.6; 141.6; 154.5; 157.0; 159.6$. (Aromaten-Signale teilweise doppelt so daß keine Zuordnung möglich)

2-(1S)-Menthylloxycarbonyl-1,2-dihydroisochinolin-1-carbonsäureamid 144

1,05g (3,1 mmol) des Nitrils **136a** wurden in 20 ml Aceton gelöst und unter Eiskühlung mit 5 ml 25%iger Ammoniak-Lösung und 7 ml 30%iger H₂O₂ (60 mmol) versetzt und 2 h weiter bei 0°C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 6,30 g (60 mmol) Natriumhydrogensulfit in 20 ml Wasser langsam zugetropft, so dass die Temperatur nicht über 0°C stieg. Das Aceton wurde aus dem Reaktionsgemisch unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand 5x mit je 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (CyH / EE 1:1) und ergab 930 mg (2,61 mmol; 84%) **144** als gelben Feststoff.

R_f: 0,31(CyH/EE 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.75-2.17(m, 18H, Menthyl), 4.94-4.62 (m, 1H, CH-O), 6.34-5.65 (m, 4H, NH₂, CH=CH-N; C(O)-CH-N), 7.41-6.92 (m, 5H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.4 (CH₃), 20.8 (CH₃), 21.9 (CH₃), 23.5 (CH₂), 26.0 (CH), 31.4 (CH), 34.2 (CH₂), 41.241 (CH₂), 47.2 (CH), 58.5 (CH), 77.5 (CH-O), 107.8 (CH=CH-N), 125.0 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 128.8(CH_{ar}), 129.9 (C_{q,ar}), 153.1 (CO₂), 172.0 (C(O)NH₂)

HRMS (EI) *m/z*: C₂₁H₂₈N₂O₃ ber.: 356,20999

gef.: 356,20996

2-(1S)-Menthylloxycarbonyl-1-aminomethyl-1,2-dihydroisochinolin 149

Zu einer Lösung von 340 mg (1 mmol) Nitril **136a** in 30 ml trockenem Ethanol wurden 25 mg Nickel(II)-Chlorid (0,1 mmol; 0,1 Äq.) gegeben und die Lösung bei RT für 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 266 mg Natriumborhydrid (7 mmol; 7 Äq.) in fünf gleichen Portionen langsam zugegeben (Vorsicht, starke Schaumbildung!). Nach Rühren über Nacht bei RT wurde die Lösung unter reduziertem Druck auf 1/10 eingeeengt und mit 60ml Essigester aufgenommen. Nach zweimaligem Waschen mit je 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wurde die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Die Säulenchromatographische Reinigung ergab 220 mg (0,64 mmol; 64%) des Amins **149** als gelbes Öl.

R_f: 0,13(CyH/EE 1:1)

braunes Öl,

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.75-2.11(m, 18H, Menthyl), 2.59-2.99- (m, 1H, CH₂-NH₂), 3.49 (ddd, *J* = 19.11, 13.78, 7.26 Hz, 1H, CH₂-NH₂), 4.51-4.94- (m, 1H, CH-O), 5.68-5.35 (m, 1H, CH-CH₂), 5.70-6.00 (m, 1H, CH=CH-N), 6.77-7.35 (m, 5H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.5 (CH₃), 20.7 (CH₃), 22.0 (CH₃), 23.5 (CH₂), 26.2 (CH), 30.9 (CH), 31.4 (CH), 34.2 (CH₂), 41.2 (CH₂), 47.2 (CH₂-CH-N), 54.0 (CH₂-NH₂), 76.3 (CH-O), 108.1 (CH=CH-N), 124.3 (CH_{ar}), 124.9 (C_{q,ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 130.7 (C_{q,ar}), 153.2 (CO)

HRMS (EI) *m/z*: C₂₁H₃₀N₂O₂ ber.: 342,23073

gef.: 342,23077

(1R)-Menthylloxycarbonyl-1-(aminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 151

0.7 g (2 mmol) des Amids **14** wurden in THF abs. gelöst und die Lösung mit einem Eisbad gekühlt. Anschließend wurden 0.63 g (16 mmol) NaBH₄ zugegeben. Dabei entstand eine weiße Suspension. Danach wurden mit einer Spritze 2.1 mL (17 mmol) BF₃·Et₂O zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Lösung mit 5 mL 3M HCl versetzt und erneut über Nacht gerührt. dabei setzte sich ein rötlicher Feststoff ab. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Mischung wurde mit festem KOH basisch gemacht und 4x mit 50 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Zurück blieb eine ölige Substanz, die mittels Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂:Aceton = 7:3) gereinigt wurde.

Ausbeute: 0.39 g (1.1 mmol, 55 %)

R_f = 0.23 (CH₂Cl₂)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.89 – 2.16 (18 H, m, 18 x CH-Menthyl), 2.80 (2 H, d, *J* = 12.9 Hz, NH₂), 2.98 (2 H, d, *J* = 5.4 Hz, CH₂CH₂-N), 3.41 (2 H, m, CH₂NH₂), 4.22 – 4.16 (2 H, m, CH₂CH₂-N), 4.63 (1 H, m, O-CH-Menthyl), 4.98 – 5.40 (1 H, m, NH₂CH₂-CH-N), 7.17 (2 H, m, C_{ar}-H), 7.18 (2 H, m, C_{ar}-H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 20.7 (CH₃), 22.0 (2 x CH₃), 24.3 (CH₂), 29.2 (CH(CH₃)₂), 29.6 (CH₂CH₂-N), 31.4 (CH-CH₃), 34.3 (CH₂), 41.5 (CH₂), 47.4 (CH₂CH₂-N), 49.5 (CH-CH₂-NH₂),

55.0 ($\underline{\text{CH}}\text{-iPr}$), 57.8 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 75.4 ($\underline{\text{CH}}\text{-O-CO}$), 126.0 (CH_{ar}), 126.7 ($\underline{\text{CH}}_{\text{ar}}$), 126.8 ($\underline{\text{CH}}_{\text{ar}}$), 127.5 ($\underline{\text{CH}}_{\text{ar}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{q,ar}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{q,ar}}$), 134.9 ($\text{C}_{\text{q,ar}}$)

2-Methoxy-5,6,11,12-tetrahydro-dibenzo[a,e]cycloocten-5,11-imin-11-carbamid **154**

461 mg (0,97 mmol) **138m** wurden in 10 ml Et₂O gelöst, im Eisbad gekühlt und mit 10 ml 6,6 M HCl in Et₂O versetzt. Nach neun Tagen war keine Veränderung zu erkennen. Daher wurde der Ether verdampft und der Rückstand in 20 ml 6,6 M HCl in Et₂O gelöst. Nach fünf Tagen bei 0 °C war ein weißer Niederschlag ausgefallen. Dieser wurde nach Abdestillieren des Ethers in DCM/MeOH (9:1) gelöst, aus der Lösung fielen beim Abkühlen auf -24 °C 50 mg weißer Feststoff aus. Die überstehende Lösung wurde konzentriert und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SC 30*230, DCM/MeOH 9:1): 50 mg (17%) + 178 mg (62%).

Weißes Pulver, $R_f = 0,67$ (DCM/MeOH 9:1).

Fp = 249-251 °C (aus MeOH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.65 (d, 1 H, $J = 15.86$); 3.11 (q, 2 H, $J =$); 3.38 (d*d, 1 H, $J = 16.06+5.29$); 3.60 (s, 3 H, OCH₃); 4.40 (d, 1 H, $J = 4.53$); 6.51 (d, 1 H, $J = 2.26$); 6.65 (d*d, 1H, $J = 8.31+2.64$); 6.92 (m, 1 H); 7.04 (m, 2H); 7.09 (d, 1H, $J = 8.50$); 7.15 (m, 1H, NH); 7.32 (m, 1H, NH); 7.44 (m, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 38.2 (CH₂); 40.5 (CH₂); 50.2 (CH); 55.3 (OCH₃); 59.4 (C_q); 112.8 ($\underline{\text{CCOCH}}_3$); 113.8 ($\underline{\text{CCOCH}}_3$); 125.0 (C_{ar}H); 126.3 (C_{ar}H); 127.3 (C_{ar}H); 127.7 (C_{ar}H); 129.7; 131.5 (C_q); 133.6 (C_q); 135.6 (C_q); 138.2 (C_q); 157.9 ($\underline{\text{COCH}}_3$); 177.1 (CONH₂)

MS: 295 (MH⁺, 100%), 250 (M⁺-CH₂NO, 40%)

N-((-)-Menthylloxycarbonyl)-2-Methoxy-5,6,11,12-tetrahydro-dibenzo[a,e]cycloocten-5,11-imin-11-carbonitril **157**

235 mg (0,51 mmol) **138m** wurden in 10 ml DCM gelöst und mit 60 μ l (0,53 mmol) Methyltriflat versetzt. Nach 12 Tagen bei RT hatte sich etwas farbloser Feststoff abgesetzt, welcher durch Zugabe von etwas MeOH gelöst werden konnte. Waschen mit 5 ml ges. NaHCO₃ und Abdestillieren des DCM ergab 201 mg hellgelben Schaum, welcher durch SC (30*260, DCM, EV = 280-420 ml) gereinigt wurde: 152 mg (65%) Produkt.

Fast farbloses Öl, $R_f = 0,70$ (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.5 – 2.3 (m, 18H, Menthyl); 2.91 (d, 1 H, J = 16.5, ArCH); 3.21 (m, 1 H, ArCH); 3.58 (m, 1 H, ArCH); 3.72 (s, 3 H, OCH₃); 4.07 (m, 1 H, ArCH); 4.76 (m, 1 H, CH-O); 5.75 (m, 1H, CH-N); 6.50 (s, 1H); 6.76 (~d, 1 H, CH_{ar}); 7.00-7.15 (m, 2H, CH_{ar}); 7.22 (t, 1H, J = , CH_{ar}); 7.30 (t, 1H,); 7.70-7.80 (m, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 15.9; 20.6; 22.0; 23.2; 26.1; 31.4; 34.1; 36.5; 41.1; 47.1; 51.8; 55.1 (OCH₃); 77.5; 113.1; 113.5; 120.6 (CN); 126.7-133.6 (doppelter Datensatz, nicht unterscheidbar); 154.8; 155.6; 158.6 (COCH₃).

7-Brom-2-brommethyl-6-methoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin-4-on-11b-carbonitril 159a

385 mg (1,0 mmol) **138f** wurden in 7 ml DCM + 0,5 ml (12 mmol) MeOH gelöst und im Eisbad unter Ar gerührt. Eine Lösung von 332 mg (2,1 mmol) Brom in 2 ml DCM wurde während 15 min zugetropft und anschließend weitere 15 min gerührt. Die gelbe Lösung wurde mit 3*10 ml Wasser und 10 ml ges. NaHCO₃ gewaschen, getrocknet und das DCM abdestilliert, wobei 634 mg hellgelbes Öl zurückblieben. Beim Lösen in EtOAc/CyHex (3:7) fiel feinkristalliner weißer Feststoff aus. Dieser wurde als Suspension auf eine Säule 30*330 gebracht und mit EtOAc/CyHex (3:7) eluiert (Elutionsvolumen 500-700 ml). Abdestillieren des Lösungsmittels lieferte 151 mg weißen Schaum, der aus etwa 5 ml EtOAc heiß umkristallisiert wurde und dabei 97 mg (23%) Kristalle lieferte.

Farblose klare Kristalle,

R_f = 0,46 (CyHex/EtOAc 7:3)

Fp = 207-209 °C (Zersetzung)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.27 (d*d, 1 H, J = 12.08, 1.89, 11.90); 3.35 (d*d, 1 H, J = 2.83, 10.96, 3.02); 3.43 (s, 3 H, OCH₃); 3.81-4.01 (m, 2 H, CH₂Br); 5.11 (m, 1 H); 5.65 (d, 1 H, J = 2.26); 6.07 (d, 1H, J = 2.26); 7.50-7.71 (m, 4H, CH_{ar})

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 36.0 (CH₂); 38.8 (CH₂); 45.8 (CHBr); 52.9 (C_q); 57.7 (OCH₃); 74.6 (CH-O); 84.9 (C-O CH₃); 120.5 (CN); 127.3 (C_{ar}H); 130.5 (C_{ar, q}); 131.2 (C_{ar}H); 131.6 (C_{ar}H); 131.9 (C_{ar}H); 132.7 (C_{ar, q}); 151.7 (CO)

Chirale HPLC : 28,1 min (100%, Isopropanol/Hexan 20 :80)

EA: C₁₅H₁₄N₂O₃

ber.: C: 41,89 H: 3,23 N: 6,52 Br: 37,16

gef.: C: 41,97 H: 3,48 N: 6,81 Br: 33,60

7-Brom-2-brommethyl-2-methyl-6-methoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin-4-on-11b-carbonitril 159b

393 mg (1,00 mmol) **138g** wurden in 5 ml DCM + 0,4 ml (10 mmol) MeOH gelöst und im Eisbad gerührt. 711 mg (2,00 mmol) Pyridiumhydrobromid-Perbromid (90% technisch) wurden zugegeben und die Lösung 45 min bei 0 °C gerührt, anschließend mit je 5 ml ges. NaHCO₃, 5% Na₂S₂O₃ und ges. NaCl gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurden mit 10 ml DCM reextrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und eingengt. SC (30*255, DCM, EV = 410-570 ml) lieferte 292 mg (66%) weißen Schaum, der beim Zerkleinern mit einem Spatel zu Pulver zerfällt.

Weißes Pulver

R_f = 0,31 (CH₂Cl₂)

F_p = 160-162 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.99 (s, 1 H, CH₃); 2.72 (q, 2 H, *J* = 14.16, 17.00, 14.16, CH₂); 3.51 (q, 2 H, *J* = 10.76, 22.48, 10.95, CH₂Br); 3.53 (s, 3 H, OCH₃); 5.21 (d, 1 H, *J* = 2.27); 6.08 (d, 1 H, *J* = 2.27); 7.35-7.55 (m, 4H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.8 (CH₃); 41.3 (CH₂); 44.0 (CH₂Br); 44.4 (CHBr); 50.6 (C_q); 57.5 (OCH₃); 79.1 (C-O); 83.9 (C-O); 119.3 (CN); 126.1 (C_{ar}); 130.0 (C_{ar}); 130.2 (C_{ar}); 130.3 (C_{ar}); 130.8 (C_{ar}); 131.2 (C_{ar}); 152.0 (CO)

Chirale HPLC : 22,5 min (100%, Isopropanol/Hexan 20 :80)

EA: C₁₆H₁₆Br₂N₂O₃

ber.: C: 43,27 H: 3,63 N: 6,31 Br: 35,98

gef.: C: 43,28 H: 3,78 N: 6,20 Br: 33,99

AAV 5: Halocyclisierungen mit Reissertfolgeprodukten

0,56 mmol des Carbonsäureamids **144** oder des Amins **149** wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst. Zu der klaren Lösung wurde 510 mg (2 mmol; 2Äq.) elementares Jod gegeben. Die nun tiefdunkelrote Reaktionsmischung wurde mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und das entstandene Zweiphasengemisch intensiv über Nacht gerührt. Der Überschuß an Jode wurde durch Zugabe von 20 ml einer gesättigten Natriumsulfitlösung entfernt. Die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert (3x 40 ml), die vereinten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch.

(1R)-Menthyl-8-iodo-11-oxo-10,12-diazatricyclo-[7.2.1.0^{2,7}]-dodeca-2,4,6-trien-12-carboxylat 160a ChB204 (207)

98% R_f: 0,22 (CyH/EE 1:1)

braunes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.79-2.13 (m, 18 H, Menthyl), 4.60-4.78 (m, 1H, CH-O), 5.23-5.31 (m, 1H, CH-N), 5.93-6.12 (m, 1H, N-CH-N), 7.23-7.75 (m, 5H, CH_{ar}, CH-I)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 15.7 (CH₃), 20.2 (CH₃), 21.4 (CH₃), 22.6 (CH₂), 25.1 (CH-I), 31.4 (CH), 34.0 (CH₂), 41.2 (CH₂), 47.1 (CH), 59.8 (CH-C=O), 70.0 (N-CH-N), 76.7 (CH-), 127.1 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 133.9 (C_{q,ar}), 140.5 (C_{q,ar}), 156.4 (CO₂), 175.8 (CO)

(1R)-Menthyl-8-iodo-10,12-diazatricyclo-[7.2.1.0^{2,7}]-dodeca-2,4,6-trien-12-carboxylat 160b ChB208

21% R_f: 0,21(DCM/Aceton 7:3)

braunes Öl,

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.75-2.15 (m, 20H, Menthyl, CH₂-NH), 4.44-4.86 (m, 1H, CH-O), 5.77-6.05 (m, 1H, CH-N), 6.77-7.65(m, 6H, CH_{ar}, CH-I, N-CH-N)

AAV 6: Cyclisierungen mit Grignard-Reagenzien

Die alkylierte Reissert-Verbindung **138** (1,00 mmol) wurde in 5 ml trockenem Diethylether gelöst. Das entsprechende Grignard-Reagenz (3,00 mmol bei einfacher Addition, 4,00 mmol bei doppelter Addition; als Lösung in Diethylether oder THF) wurde tropfenweise zu der gerührten Lösung hinzugefügt. Nach drei Stunden wurde die nun trübe Lösung zur Zerstörung von überschüssigem Grignard-Reagenz mit 5 ml Methanol vorsichtig versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bis zur Trockene evaporiert und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die Abtrennung der Nebenprodukte erfolgte durch Säulenchromatographie (EtOAc/Cyclohexan 1:1). Eine abschließende Reinigung konnte in einigen Fällen durch Kristallisation aus Essigester durch Abdampfen des Lösungsmittels erreicht werden.

(1S,10bR)-10b-Allyl-1-ethyl-1,2-dihydroimidazo[5,1-a]isochinolin-3(10bH)-on 165a

Fp: 168-175°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.18 (t, 3H, *J* = 7.41, CH₃), 1.90-2.20 (m, 2H, Ethyl), 2.39 (dq, 2H, *J* = 14.37, 14.36, 14.36, 7.19 Hz), 4.09 (m, 1H), 4.88-5.02 (m, 2H, =CH₂), 5.66-5.82 (m, 2H, =CH-, NH), 5.86 (d, 1H, *J* = 7.43 Hz, 1H), 6.87 (d, 1H, *J* = 7.42 Hz), 7.06-7.14 (m, 2H, CH_{ar}), 7.15-7.26 (m, 2H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.2 (CH₃), 24.1 (CH₂), 39.7 (CH₂), 63.5 (C_q), 64.3 (CH), 107.7 (CH), 118.7 (CH₂), 122.2 (CH_{ar}), 122.5 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 131.1 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 134.8 (C_q), 157.1 (CO)

(1S,10bR)-10b-Benzyl-1-ethyl-1,2-dihydroimidazo[5,1-a]isochinolin-3(10bH)-on 165b

Fp: 224-226°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.19 (t, 3H, *J* = 7.39, CH₃), 2.00-2.30 (m, 2H, Ethyl CH₂), 2.69 (d, 1H, *J* = 13.12 Hz, Ar-CH₂), 3.06 (d, 1H, *J* = 13.13 Hz, Ar-CH₂), 4.14 (dd, *J* = 10.82, 2.30 Hz, 1H), 5.23 (d, 1H, *J* = 7.48), 6.57 (d, 1H, *J* = 7.47), 4.60-6.20 (br s, 1H, NH), 6.63-6.70 (m, 2H, CH_{ar}), 6.81-6.89 (m, 1H, CH_{ar}), 6.98-7.06 (m, 2H, CH_{ar}), 7.09-7.17 (m, 1H, CH_{ar}), 7.17-7.26 (m, 3H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.4 (CH₃), 24.0 (CH₂), 43.0 (ArCH₂), 64.6 (C_q), 66.0 (CH), 106.7 (CH), 123.1 (CH_{ar}), 123.1 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 130.7 (CH_{ar}), 132.3 (C_q), 133.5 (C_q), 135.5 (C_q), 157.6 (CO)

10b-Butyl-1,1-dimethyl-1,2-dihydroimidazo[5,1-a]isochinolin-3(10bH)-on 166b

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.76 (t, 3 H, J = 7.22, CH₃); 0.95-1.25 (m, 3 H, Butyl); 1.21 (s, 3 H, CH₃); 1.35-1.70 (m, 2 H, Butyl); 1.61 (s, 3 H, CH₃); 1.90-2.10 (m, 1 H, Butyl); 5.56 (d, 1 H, J = 7.58 Hz); 5.60-6.00 (br s, 1H, NH); 6.86 (d, 1 H, J = 7.56 Hz); 6.92-7.04 (m, 2H, CH_{ar}); 7.04-7.18 (m, 2H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.9 (CH₃); 22.8 (CH₃); 23.1 (CH₂); 25.6 (CH₂); 27.6 (CH₃); 40.1 (CH₂); 63.8 (Cq); 67.9 (Cq); 105.3 (CH); 123.6 (CH); 124.4 (CH); 125.0 (CH); 126.1 (CH); 127.4 (CH); 132.2 (Cq); 132.3 (Cq); 157.6 (CO)

10b-Benzyl-1,1-dimethyl-1,10b-dihydro-2H-imidazo[5,1-a]isochinolin-3-on 166c

Fp: 237.0-237.5°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.77 (s, 3H, CH₃), 2.77 (d, 1H, J = 12.65 Hz, Ar-CH₂), 3.34 (d, 1H, J = 12.66 Hz, Ar-CH₂), 4.40-5.60 (br s, 1H, NH), 4.93 (d, 1H, J = 7.57 Hz), 6.44 (d, 1H, J = 7.56 Hz), 6.60-6.67 (m, 2H, CH_{ar}), 6.69-6.75 (m, 1H, CH_{ar}), 6.95-7.05 (m, 2H, CH_{ar}), 7.08-7.25 (m, 4H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 22.9 (CH₃); 27.6 (CH₃); 45.2 (CH₂); 64.2 (Cq); 69.1 (Cq); 104.8 (CH); 123.3 (CH); 124.8 (CH); 125.1 (CH); 126.1 (CH); 126.2 (CH); 127.3; 127.9; 130.8; 131.0 (Cq); 133.2 (Cq); 135.9; 157.1 (CO)

1,1-Diallyl-10b-benzyl-1,2-dihydroimidazo[5,1-a]isochinolin-3(10bH)-on (166d)

Fp: 162-164 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.32-2.44 (m, 1 H), 2.45-2.56 (m, 1 H), 2.73-86 (m, 1H), 2.77 (d, J = 12.29, 1H, ArCH₂), 3.00-3.11 (m, 1H), 3.31 (d, J = 12.41, 1H, ArCH₂), 4.77-4.86 (m, 1H), 4.88-4.98 (m, 2H), 5.30-5.41 (m, 2H), 5.41-5.58 (m, 1H), 5.93-6.15 (m, 2H), 6.39 (d, 1H, J = 7.59), 6.59-6.65 (m, 2H), 6.67-6.73 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.09-7.25 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 39.5 (CH₂), 41.9 (CH₂), 46.3 (CH₂), 68.3 (Cq), 68.9 (Cq), 104.4 (CH); 119.3 (CH₂), 120.1 (CH₂), 123.0 (CH), 124.9 (CH), 125.2 (CH), 125.9 (CH), 126.2 (CH), 127.1

(CH), 127.8 (CH), 130.4 (Cq), 131.0 (CH), 131.2 (CH), 133.2 (CH), 133.5 (Cq), 135.2 (Cq), 157.3 (CO).

Die Reissert-Verbindung **136a** (1.00 mmol) wurde in 20 ml trockenem THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde eine Allylmagnesiumchlorid Lösung (2.0M in THF, 5ml, 10eq.) langsam zugetropft. Nach 2tägigem Rühren bei Rt wurde überschüssiges Grignard-Reagenz zu vorsichtiger Zugabe von 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung zerstört. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit je 50 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (DCM/acetone 8:2) und ergab **166a** (120 mg, 0.568 mmol, 57%) als gelb-braunes Öl und **164** (75 mg, 0.33 mmol, 33%) als braunes Öl.

1,1-Diallyl-1,2-dihydroimidazo[5,1-*a*]isochinolin-3(10*bH*)-on 166a:

R_f: 0.44 (DCM/(CH₃)₂C=O 8:2)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.25 (dd, *J* = 14.02, 7.99 Hz, 1H), 2.45-2.58 (m, 2H), 2.70 (dd, *J* = 14.52, 5.95 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 19.73, 13.54 Hz, 2H), 5.11 (d, *J* = 4.79 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 4.49 Hz, 2H), 5.54 (d, *J* = 7.63 Hz, 1H), 5.56-5.68 (m, 1H), 5.73-5.99 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 7.57 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 6.93 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.97-7.17 (m, 3H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 40.4 (CH₂), 42.9 (CH₂), 60.2 (CH), 64.6 (C_q), 105.6 (CH), 119.4 (CH₂), 120.0 (CH₂), 122.8 (CH), 124.4 (CH), 125.7 (CH), 126.3 (CH), 127.9 (CH), 131.1 (CH), 132.4 (C_q), 132.7 (CH), 156.7 (C=O)

HRMS (EI) *m/z*: C₁₇H₁₈N₂O ber.: 266,1419

gef.: 266,1404

1-Allylimidazo[5,1-*a*]isochinolin-3(2*H*)-on 164:

R_f: 0.09 (DCM/(CH₃)₂C=O 8:2)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.59 (m, 2 H, CH₂-CH=CH₂), 5.05-5.20 (m, 2 H, =CH₂), 5.85-6.00 (m, 1 H, -CH=CH₂), 6.19 (d, 1 H, *J* = 7.61 Hz,), 7.11-7.27 (m, 3 H, CH_{ar}), 7.30 (d, 1 H, *J* = 7.61 Hz), 7.50-7.55 (m, 1H, CH_{ar}), 11.26 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 30.4 (CH_2), 110.4 ($\text{C}_q\text{-NH}$), 111.8 (C_q), 115.4 (C_q), 117.3 ($=\text{CH}_2$); 120.3 (CH_{ar}), 122.5 (CH_{ar}), 125.9; 126.7 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 129.0 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 132.8 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 148.9 (C=O)

AAV 7: Reaktionen von *N*-Acylisochinoliniumsalzen mit elektronenreichen Aromaten

Zu einer Lösung von 2,00 mmol (-)-(*R*)-Menthylchloroformiat in 50 ml trockenem Dichlormethan werden bei -40°C 20 mol% wasserfreies AlCl_3 zugesetzt. Zu dieser Lösung wurde nach 5 Minuten langsam unter Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 2,00 mmol Isochinolin in 5 ml trockenem Dichlormethan zugegeben. Nachdem die Lösung langsam gelb geworden ist (ca. 45-60 min), wurde sie auf -78°C abgekühlt. Anschließend wurden 2,00 mmol des entsprechenden elektronenreichen Aromaten in 20 ml Dichlormethan über 45 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmt. das Lösungsmittels wurde in Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

(1*R*)-Menthyl-1-(4-(dimethylamino)-naphthalen-1-yl)isochinolin-2(1*H*)-carboxylat 172a

57% hellgelber Schaum

R_f : 0,63(DCM)

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.4-2.13 (m, 18H, Menthyl), 2.81 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.50 (m, 1H, CH-O), 5.88 (d, J = 7.55 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.79-7.43 (m, 7H, CH_{ar}), 7.44-7.56 (m, 1H, CH_{ar}), 7.55-7.85 (m, 2H, CH_{ar}), 8.28 (d, J = 8.22 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.37-8.96 (m, 1H, CH_{ar})

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 16.4 (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.1 (CH_3), 23.3 (CH_2), 26.4 (CH), 31.4 (CH), 34.1 (CH_2), 41.4 (CH_2), 45.2 (CH), 46.6 , 54.3 (CH), 76.3 (CH), 105.6 (CH=CH-N), 114.3 (CH_{ar}), 123.5 (CH_{ar}), 124.7 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{ar}), 126.0 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 126.2 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 128.8 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 133.8 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 137.6 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 137.9 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 150.5 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 153.7(CO),

EA: $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$

ber.: C: 79.63 H: 7.94 N: 5.80

gef.: C: 79,50 H: 8,34 N: 5,57

HRMS (EI) m/z : $C_{32}H_{38}N_2O_2$ ber.: 482,29333

gef.: 482,29337

(1R)-Menthyl-1-(2-hydroxy-4-morpholinophenyl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172b

70% weißer Schaum

R_f: 0,22 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.03 (dd, J = 5.42, 4.31 Hz, 4H, CH₂-N), 3.68-3.75 (m, 4H, CH₂-O), 4.57-4.80 (m, 1H, CH-O), 5.93 (t, J = 7.36, 7.36 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.14 (td, J = 8.47, 2.77, 2.77 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.29-6.49 (m, 3H, CH_{ar}), 6.58 (dd, J = 11.00, 7.92 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.93 (d, J = 7.44 Hz, 1H, CH=CH-N), 7.04-7.16 (m, 2H, CH_{ar}), 7.15-7.25 (m, 1H, CH_{ar}), 9.26 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.4 (CH₃), 20.7 (CH₃), 21.9 (CH₃), 23.4 (CH₂), 26.1 (CH), 31.4 (CH), 34.1 (CH₂), 41.1 (CH₂), 47.1 (CH), 48.4 (CH₂-N), 52.2 (CH), 67.0 (CH₂-O), 78.0 (CH-O), 104.1 (CH_{ar}), 107.1 (CH=CH-N), 109.9 (CH_{ar}), 119.1 (C_{q,ar}), 123.5 (CH_{ar}), 124.7 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 130.5 (C_{q,ar}), 131.3 (CH=CH-N), 131.9 (C_{q,ar}), 152.1 (CO), 154.8 (C_{q,ar}), 155.1 (C_{q,ar})

HRMS (EI) m/z : $C_{30}H_{38}N_2O_4$ ber.: 490,28316

gef.: 490,28315

(1R)-Menthyl-1-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172c

42%, hellroter Schaum

R_f: 0,48(DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.48 (s, 3H, N-CH₃), 4.70-4.85 (m, 1H, CH-O), 5.83 (dd, J = 7.61, 2.21 Hz, 1H, CH=CH-N), 5.88-5.99 (m, 1H, CH_{ar}), 6.00-6.17 (m, 1H, CH_{ar}), 6.18-6.34 (m, 1H, CH_{ar}), 6.37-6.54 (m, 1H), 6.79 (t, J = 7.30, 7.30 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.97-7.37 (m, 5H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.5 (CH₃), 20.8 (CH₃), 22.1 (CH₃), 23.4 (CH₂), 26.2 (CH), 31.4 (CH), 34.3 (CH₂), 36.1 (N-CH₃), 41.2 (CH₂), 47.3 (CH), 52.2 (CH), 107.6 (CH_{ar}), 107.9 (CH=CH-N), 108.2 (CH_{ar}), 120.4 (CH_{ar}), 121.6 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 124.7 (CH_{ar}), 125.4 (C_{q,ar}), 125.7 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 130.6 (C_{q,ar}), 132.6 (C_{q,ar}), 153.1 (CO)

EA: C₂₅H₃₂N₂O₂

ber.: C: 75,88 H: 8,10 N: 6,81

gef.: C: 76,49 H: 8,22 N: 7,14

HRMS (EI) *m/z*: C₂₅H₃₂N₂O₂ ber.: 392,24628

gef.: 392,24632

(1R)-Menthyl-1-(4-*tert*-butyl-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-yl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172d

62%, gelber Schaum

R_f: 0,27(DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.65-2.01 (m, 27H, Menthyl+*t*-Butyl) 3.22 (t, *J* = 6.35, 6.35 Hz, 4H, 2xCH₂), 3.36 (t, *J* = 6.54, 6.54 Hz, 4H, 2xCH₂-N), 4.62 (m, 1H, CH-O), 5.83 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.83 (s, 1H, CH-N), 7.02-6.95 (m, 1H, CH_{ar}), 7.06 (dt, *J* = 6.41, 6.40, 1.61 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.22-7.10 (m, 2H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.1 (CH₃), 20.8 (CH₃), 22.0 (CH₃), 23.5 (CH₂), 25.7 (CH₂), 26.3 (CH), 29.7 (CH), 31.3 (CH₃), 34.2 (CH₂), 37.5 (C(CH₃)₃), 41.2 (CH₂), 47.2 (CH), 48.9 (CH₂), 51.9 (CH), 76.6 (CH-O), 96.8 (CH=CH-N), 120.6 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 129.0 (C_{q,ar}), 133.9 (C_{q,ar})

HRMS (EI) *m/z*: C₃₁H₄₃N₃O₂S ber.: 521,30760

gef.: 521,30763

(1R)-Menthyl-1-(6-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172e

33%, weißer Schaum

R_f: 0,57 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.62-2.13 (m, 18H, Menthyl), 4.74 (dq, *J* = 10.77, 10.77, 10.77, 4.40 Hz, 1H, CH-O), 5.77 (s, 2H, O-CH₂-O), 5.97 (t, *J* = 7.49, 7.49 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.10 (d, *J*

= 11.52 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.57-6.45 (m, 2H, CH_{ar}), 6.70 (dd, $J = 11.45, 7.84$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.99 (d, $J = 7.70$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.16 (dd, $J = 11.77, 5.92$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.25 (t, $J = 7.05, 7.05$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.16 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.4$ (CH₃), 20.8 (CH₃), 21.9 (CH₃), 23.5 (CH₂), 26.3 (CH), 31.4 (CH), 34.1 (CH₂), 41.1 (CH₂), 47.2 (CH), 52.6 (CH), 78.1 (CH-O), 100.1 (CH_{ar}), 101.0 (O-CH₂-O), 109.0 (CH=CH-N), 109.6 (CH_{ar}), 120.3 (C_{q,ar}-CH), 123.5 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 130.2 (C_{q,ar}), 132.0 (C_{q,ar}), 141.2 (C_{q,ar}-O), 148.0 (C_{q,ar}-O), 149.0 (C_{q,ar}-OH), 155.3 (CO)

EA: C₂₇H₃₁NO₅

ber.: C: 72,14 H: 6,95 N: 3,12

gef.: C: 72,27 H: 7,29 N: 3,09

HRMS (EI) m/z : C₂₇H₃₁NO₅ ber.: 449,22022

gef.: 449,22021

(1R)-Menthyl-1-(thieno[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172f

39%, weißer Schaum

R_f: 0,44 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.51$ -2.02 (m, 18H, Menthyl), 4.04-4.11 (m, 2H, CH₂-O), 4.14 (d, $J = 4.21$ Hz, 2H, CH₂-O), 4.60 (dt, $J = 10.82, 10.71, 3.93$ Hz, 1H, CH-O), 5.82 (t, $J = 7.44, 7.44$ Hz, 1H, CH=CH), 5.89-6.00 (m, 1H, CH_{ar}), 6.49-6.77 (m, 1H, CH_{ar}), 6.80-7.31 (m, 5H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.6$ (CH₃), 20.8 (CH₃), 22.0 (CH₃), 23.5 (CH₂), 26.5 (CH), 31.4 (CH), 34.2 (CH₂), 41.1 (CH₂), 47.3 (CH), 51.3 (CH), 64.5 (O-CH₂-O), 76.6 (CH-O), 96.6 (CH=CH-N), 108.3 (C_{ar,thiophen}-CH), 118.9 (C_{q,ar}), 124.7 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 129.7 (C_{q,ar}), 132.2 (C_{q,ar}), 141.0 (C_{q,ar}-O), 152.4 (C_{q,ar}-O), 153.1 (CO)

EA: C₂₅H₂₉NO₄S

ber.: C: 68,85 H: 6,84 N: 3,10 S: 7,07

gef.: C: 68,25 H: 6,86 N: 3,09 S: 6,93

(1R)-Menthyl 1-(2-methyl-1H-indol-3-yl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172g

75%, gelb-oranger Schaum

R_f: 0,42 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.51-2.12 (m, 18H, Menthyl) 2.47 (s, 3H, C_{q,ar}-CH₃), 4.67-4.39 (m, 1H, CH-O), 5.88 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.63 (s, 1H, CH-C_{q,ar}), 6.93 (qd, *J* = 22.27, 7.39, 7.39, 7.17 Hz, 7H, CH_{ar}), 7.10 (d, *J* = 8.30 Hz, 1H, N-CH=CH), 7.57 (s, 1H, CH_{ar}), 7.75 (s, 1H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.4 (CH₃), 16.3 (CH₃), 20.7 (CH₃), 21.9 (CH₃), 23.4 (CH₂), 31.4 (CH), 34.2 (CH₂), 41.4 (CH₂), 47.3 (CH), 51.9 (CH), 76.0 (CH-O), 106.5 (C_{ar,Indol}-CH), 110.0 (CH=CH-N), 119.4 (CH_{ar}), 120.9 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 126.6 (C_{q,ar}), 126.9 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 132.7 (CH_{ar}), 132.8 (C_{q,ar}), 135.0 (C_{q,ar}), 151.8 (CO)

EA: C₂₉H₃₄N₂O₂

ber.: C: 78,70 H: 7,74 N: 6,33

gef.: C: 78,33 H: 7,99 N: 6,27

(1R)-Menthyl-1-(3-methyl-1H-indol-2-yl)isochinoline-2(1H)-carboxylat 172h

77%, brauner Feststoff

R_f: 0,68 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.49-2.18 (m, 18H, Menthyl), 2.23 (s, 3H, C_{q,ar}-CH₃), 4.63 (dq, *J* = 11.13, 10.95, 10.95, 4.29 Hz, 1H, CH-O), 5.85 (d, *J* = 7.54 Hz, 1H CH=CH-N), 6.80 (s, 1H, CH-C_{q,ar}), 6.90-7.15 (m, 8H, CH_{ar}), 7.20 (d, *J* = 7.76 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.40 (dd, *J* = 7.20, 4.25 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.48 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H, CH=CH-N), 8.09 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 9.7 (CH₃), 16.4 (CH₃), 20.8 (CH₃), 22.0 (CH₃), 23.5 (CH₂), 26.3 (CH), 31.4 (CH), 34.6 (CH₂), 41.4 (CH₂), 47.4 (CH), 51.4 (CH), 77.3 (CH), 107.6 (CH_{ar}), 110.7 (CH=CH-N), 111.6 (C_{q,Indol}-CH₃), 118.8 (CH_{ar}), 119.1 (CH_{ar}), 121.6 (CH_{ar}), 121.9 (CH_{ar}), 122.3 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 127.7, 128.2 (CH_{ar}), 135.4 (C_{q,ar}), 136.3 (C_{q,ar}), 153.2 (CO),

HRMS (EI) *m/z*: C₂₉H₃₄N₂O₂ ber.: 442,26203

gef.: 442,26205

(1R)-Menthyl-1-(5-(diphenylamino)thiophen-2-yl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172i

83%, gelb-grüner Schaum

R_f: 0,57 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.56-2.08 (m, 18H, Menthyl), 4.68 (dt, *J* = 10.68, 10.61, 4.24 Hz, 1H, CH-O), 5.83 (dd, *J* = 24.22, 7.81 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.24 (dd, *J* = 22.17, 3.73 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.33 (d, *J* = 3.66 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.55 (s, 1H, CH-C_{q,Thiophen}), 6.75 (dd, *J* = 7.11, 5.37 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.83-7.07 (m, 8H, CH_{ar}), 7.07-7.26 (m, 7H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.5 (CH₃), 20.7 (CH₃), 22.0 (CH₃), 23.6 (CH₂), 26.6 (CH), 31.4 (CH), 34.2 (CH₂), 41.2 (CH₂), 47.4 (CH), 54.1 (CH), 76.8 (CH-O), 108.4 (CH=CH-N), 120.2 (CH_{ar}), 122.4 (CH_{ar}), 122.5 (CH_{ar}), 124.2 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 130.5 (C_{q,ar}), 139.4 (C_{q,ar}), 147.7 (2xC_{q,Ph-N}), 150.9 (C_{q,ar-CH}), 152.783,

EA: C₃₆H₃₈N₂O₂S

ber.: C: 76,83 H: 6,81 N: 4,98 S: 5,70

gef.: C: 76,70 H: 6,84 N: 4,89 S: 5,62

(1R)-Menthyl-1-(2-(piperidin-1-yl)-4-*p*-tolylthiazol-5-yl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172j

66%, gelbes hochviskoses Öl

R_f: 0,38 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.62-2.13 (m, 20H, Menthyl + CH₂), 2.44 (s, 1H, CH₃-Ph), 3.41 (s, 4H, 2x CH₂), 4.63-4.88 (m, 1H, CH-O), 5.92 (d, *J* = 7.81 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.90 (s, 1H, CH-C_{q,Thiazol}), 7.02 (dd, *J* = 14.59, 7.08 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.16 (dd, *J* = 17.26, 7.28 Hz, 3H, CH_{ar}), 7.26-7.36 (m, 2H, CH_{ar}), 7.64-7.94 (m, 3H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.1 (CH₃), 21.0 (CH₃), 21.9 (CH₃), 22.2 (CH₃), 23.1 (CH₂), 24.1 (CH₂), 25.1 (CH₂), 31.6 (CH), 34.5 (CH₂), 41.2 (CH₂), 49.1 (CH₂), 50.1 (CH), 52.8 (CH), 76.7 (CH), 100.0 (CH=CH-N), 125.9 (C_{q,ar}), 126.0 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 129.2 (CH_{ar}), 130.8 (C_{q,ar}), 132.8 (C_{q,ar}), 137.3 (C_{q,ar}),

HRMS (EI) m/z : $C_{35}H_{43}N_3O_2S$ ber.: 569,30760

gef.: 569,30764

(1R)-Menthyl-1-(1H-indol-3-yl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172k

83%, roter Schaum

R_f : 0,55 (DCM)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.65-2.04 (m, 18H, Menthyl), 4.50-4.81 (m, 1H, CH-O), 5.89 (d, J = 7.68 Hz, 1H, $\underline{CH=CH-N}$), 6.53-6.75 (m, 1H, CH_{ar}), 6.80 (d, J = 5.73 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.96-7.15 (m, 6H, CH_{ar}), 7.14-7.29 (m, 2H, CH_{ar}), 7.84 (dd, J = 15.96, 10.60 Hz, 2H, CH_{ar})

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 16.2 (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.0 (CH_3), 23.4 (CH_2), 26.1 (CH), 31.4 (CH), 34.2 (CH_2), 41.4 (CH_2), 47.3 (CH), 51.3 (CH), 76.3 (CH-O), 108.7 ($\underline{C_{q,Indol-CH}}$), 109.4 (CH_{ar}), 110.9 ($\underline{CH=CH-N}$), 119.8 (CH_{ar}), 120.4 (CH_{ar}), 122.0 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}) (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 130.8 ($C_{q,ar}$), 132.2 ($C_{q,ar}$), 136.4 ($C_{q,ar}$), 153.1 (CO)

EA: $C_{28}H_{32}N_2O_2$

ber.: C: 78,47 H: 7,53 N: 6,54

gef.: C: 78,43 H: 7,75 N: 6,47

(1R)-Menthyl-1-(4-(diethylanilino)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172l

77%, gelbes hochviskoses Öl

R_f : 0,62 (DCM)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.61-2.10 (m, 24H, Menthyl+ 2x CH_3), 3.18 (q, J = 7.01, 7.01, 6.98 Hz, 4H, 2x CH_2), 4.64 (dt, J = 10.79, 10.75, 4.27 Hz, 1H, CH-O), 5.79 (dd, J = 14.50, 7.84 Hz, 1H, $\underline{CH=CH-N}$), 6.42 (d, J = 8.62 Hz, 2H, CH_{ar}), 6.73 (t, J = 7.32, 7.32 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.04 (ddd, J = 26.80, 14.16, 5.75 Hz, 7H, CH_{ar})

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 12.6 (CH_3), 16.4 (CH_3), 20.9 (CH_3), 22.0 (CH_3), 23.5 (CH_2), 26.3 (CH), 31.4 (CH), 34.2 (CH_2), 41.4 (CH_2), 44.2 (CH_2), 47.3 (CH), 57.0 (CH), 108.2 ($\underline{CH=CH-N}$), 111.10 ($CH_{ar, Anililin}$), 124.6 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}),

127.5 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 130.7 (C_{q,ar}), 132.1 (C_{q,ar}), 147.1 (C_{q,ar}-NEt₂), 153.1 (CO)

HRMS (ESI) *m/z*: C₃₀H₄₁N₂O₂ (M+H⁺) ber.: 461,3163

gef.: 461,3159

(1R)-Menthyl-1-(5-morpholino-3-phenyl-4-*p*-tolylthiophen-2-yl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172m

51%, weißer Schaum

R_f: 0,23 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53-2.10 (m, 18H, Menthyl), 2.15 (s, 3H, Ph-CH₃), 2.69 (m, 2H, 2xCH₂-N), 3.50 (t, *J* = 3.78, 3.78 Hz, 2H, 2xCH₂-O), 4.47-4.78 (m, 1H, CH-O), 5.82 (d, *J* = 7.87 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.16 (s, 1H, N-CH-C_{q,Thiohen}), 7.55-6.52 (m, 14H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.1 (CH₃), 21.2 (CH₃), 22.2 (CH₃), 23.1 (CH₂), 25.8 (CH), 31.6 (CH), 34.5 (CH₂), 45.0 (CH₂), 50.1 (CH), 52.8 (CH₂-N), 53.7 (CH), 66.7 (CH₂-O), 76.8 (CH), 107.8 (CH=CH-N), 124.7 (CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 128.3 (2xCH_{ar}), 129.9 (2xCH_{ar}), 132.6 (C_{q,ar}), 135.4 (C_{q,ar}), 136.6 (C_{q,ar}), 150.6 (CO),

HRMS (ESI) *m/z*: C₄₁H₄₆N₂O₃S (M+H⁺) ber.: 647,3312

gef.: 647,3302

(1R)-Menthyl-4-bromo-1-(4-(diethylanilino)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172n

70%, farbloses Öl

R_f: 0,54 (DC)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.61-2.07 (m, 24H, Menthyl+ 2xCH₃), 3.20 (q, *J* = 7.03, 7.03, 6.96 Hz, 4H, 2xCH₂), 4.55-4.77 (m, 1H, CH-O), 6.42 (t, *J* = 8.45, 8.45 Hz, 3H, CH_{ar}+N-CH), 6.83-7.08- (m, 3H, CH_{ar}), 7.20 (td, *J* = 14.37, 5.93, 5.93 Hz, 3H, CH_{ar}), 7.46 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.5 (CH₃), 16.2 (CH₃), 20.8 (CH₃), 22.0 (CH₃), 23.3 (CH₂), 26.3 (CH), 31.4 (CH), 34.2 (CH₂), 41.3 (CH₂), 44.2 (CH₂), 47.2 (CH), 57.2 (CH), 77.1 (CH), 103.6

(C_q-Br), 111.1 (CH=CH-N), 124.6 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 129.9 (C_{q,ar}), 147.2 (C_{q,ar}-NEt₂), 152.4 (CO)

(1R)-Menthyl-4-bromo-1-(1H-indol-3-yl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172o

93%, zart roter Schaum

R_f: 0,62 (DC)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.56-2.04 (m, 18H, Menthyl), 4.73 (ddd, *J* = 23.73, 11.37, 5.66 Hz, 1H, CH-O), 6.32 u. 6.50 u. 6.57 (3xs, zus. 1H, N-CH), 6.80 (d, *J* = 9.92 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.05 (ddd, *J* = 35.13, 20.83, 12.86 Hz, 4H, CH_{ar}), 7.15-7.36 (m, 3H, CH_{ar}), 7.51 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.79 (d, *J* = 7.48 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.91 (d, *J* = 12.53 Hz, 1H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 20.8 (CH₃), 22.0 (CH₃), 23.2 (CH₂), 26.1 (CH), 31.4 (CH), 34.1 (CH₂), 41.3 (CH₂), 47.1 (CH), 51.5 (CH), 76.9 (CH), 101.1 (C_q-Br), 107.8 (C_{q,Indol}-CH), 111.0 (CH_{ar,Indol}), 120.0 (CH_{ar}), 122.2 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 124.7 (C_{q,ar}), 125.5 (C_{q,ar}), 126.5 (CH_{ar}), 127.9 (C_{q,ar}), 128.0 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar})

(1R)-Menthyl-1-(1H-indol-3-yl)-4-phenylisochinolin-2(1H)-carboxylat 172p

82% Hellgelber Schaum

R_f: 0,42 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1H 0.51-2.13 (m, 18H, Menthyl), 4.86-4.55 (m, 1H, CH-O), 6.78-6.46 (m, 2H, CH_{ar}), 6.86 (t, *J* = 9.66, 9.66 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.14 (ddq, *J* = 13.97, 13.97, 13.97, 8.69, 6.42 Hz, 8H, CH_{ar}), 7.46-7.26 (m, 5H, CH_{ar}), 7.99-7.82 (m, 2H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.6 (CH₃), 20.2 (CH), 20.4 (CH₃), 21.7 (CH₃), 22.9 (CH₂), 25.7 (CH), 31.0 (CH), 33.9 (CH₂), 41.0 (CH₂), 46.8 (CH), 51.2 (CH-N), 76.1 (CH-O), 110.6 (CH_{ar}), 117.0 (C_{q,ar}), 119.5 (C=CH-N), 120.0 (CH_{ar}), 121.7 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 123.6 (CH_{ar}), 124.1 (CH_{ar}), 126.5 (C_{q,ar}), 126.9 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 132.6 (C_{q,ar}), 135.9 (C_{q,ar}), 137.3 (C_{q,ar}), 152.77 (CO)

HRMS: C₃₄H₃₆N₂O₂

ber.: 504,27768

gef.: 504,27767

(1R)-Menthyl-4-(4-chlorophenyl)-1-(1H-indol-3-yl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172q

quant, brauner Schaum

R_f: 0,63 (DC)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53-2.06 (m, 18H), 4.70 (tdd, *J* = 15.47, 10.96, 5.68, 5.68 Hz, 1H, CH-O), 6.64 (s, 1H, CH-N), 6.83 (d, *J* = 8.97 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.93-7.12 (m, 3H, CH_{ar}), 7.19 (dd, *J* = 10.21, 7.10 Hz, 4H, CH_{ar}), 7.37-7.24 (m, 3H, CH_{ar}), 7.38-7.64 (m, 1H, CH_{ar}), 7.66-8.10 (m, 2H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.3 (CH₃), 20.8 (CH₃), 22.0 (CH₃), 23.4 (CH₂), 26.3 (CH), 31.5 (CH), 34.2 (CH₂), 41.3 (CH₂), 47.2 (CH), 51.6 (CH), 76.7(CH-O), 111.0 (CH_{ar,Indol}), 119.9 (CH_{ar}), 120.3 (CH_{ar}), 122.2 (CH_{ar}), 123.3 (CH_{ar}), 123.7 (CH_{ar}), 124.4 (CH_{ar}), 125.8, 127.1 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 130.4 (CH_{ar}), 133.0 (C_{q,ar}), 136.1 (C_{q,ar}), 153.1(CO)

HRMS (EI) *m/z*: C₃₄H₃₅ClN₂O₂ ber.: 538,2387

gef.: 538,2385

(1R)-Menthyl-4-(4-fluorophenyl)-1-(1H-indol-3-yl)isochinolin-2(1H)-carboxylat 172r

quant, weißer Schaum

R_f: 0,61 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.61-2.02 (m, 18H, Menthyl), 4.56-4.85 (m, 1H, CH-O), 6.49 u. 6.62 u. 6.69 (3xs, zus. 1H, CH-N), 6.80 (ddd, *J* = 9.67, 8.00, 6.08 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.93-7.10 (m, 5H, CH_{ar}), 7.10-7.25 (m, 4H, CH_{ar}), 7.25-7.44 (m, 2H, CH_{ar}), 7.89 (dd, *J* = 26.14, 9.23 Hz, 2H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.2 (CH₃), 20.8 (CH₃), 21.9 (CH₃), 23.4 (CH₂), 26.3 (CH), 31.5 (CH), 34.2 (CH₂), 41.3 (CH₂), 47.2 (CH), 51.5 (CH), 76.6 (CH-O), 111.0 (CH_{ar,Indol}), 115.5 (d, *J* = 23.10 Hz, F-C_q-CH_{ar}), 119.9 (CH_{ar}), 120.3 (CH_{ar}), 122.1 (CH_{ar}), 123.2 (CH_{ar}), 123.7 (CH_{ar}), 124.4 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 130.7 (CH_{ar}), 133.5 (C_{q,ar}), 136.3 (C_{q,ar}), 162.1 (d, *J* = 246.00 Hz, F-C_q)

AAV 8: Reaktionen von *N*-Acylisochinoliniumsalzen mit metallorganischen Verbindungen

Zu einer Lösung von 2,00 mmol (-)-(*R*)-Menthylchloroformiat in 50 ml trockenem THF werden bei -40°C 20 mol% wasserfreies AlCl₃ zugesetzt. Zu dieser Lösung wurde nach 5 Minuten langsam unter Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 2,00 mmol Isochinolin in 5 ml trockenem THF zugegeben. Nachdem die Lösung langsam weiß-gelblich trüb geworden ist (ca. 45-60 min), wurde sie auf -78°C abgekühlt. Anschließend wurden 2,00 mmol des entsprechenden metallorganischen Reagenzes über 45 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 30 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung behandelt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach der Reinigung mittels SC (CH₂Cl₂) wurden die *Mannich*-Produkte **181** erhalten.

(1*R*)-Menthyl-1-phenylisochinolin-2(1*H*)-carboxylat 181a

82% Hellgelbes klares Öl

R_f = 0,73 (DCM).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.70-2.20 (m, 18H, Menthyl); 4.65-4.80 (m, 1H, CH-O); 5.87 (m, 1H, N-CH=CH); 6.28 + 6.30 + 6.55 (s, zus. 1 H, ArCHN); 6.80-7.40 (m, 10H, CH_{ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.4 (CH₃), 20.8 (CH₃), 22.0 (CH₃), 23.5 (CH₂), 26.5 (CH), 31.4 (CH), 34.2 (CH₂), 41.4 (CH₂), 47.4 (CH), 57.7 (CH-Ph), 76.9 (CH-O), 108.4 (N-CH=CH), 124.8 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 125.8 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 130.5 (C_{q,ar}), 131.4 (C_{q,ar}), 141.9 (C_{q,ar}), 146.8 (C_{q,ar}), 153.1 (CO)

HRMS (EI) *m/z*: C₂₆H₃₁NO₂ ber.: 389,23548

gef.: 389,23554

1-(3-Methoxyphenyl)-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 181b

60% Hellgelbes klares Öl

$R_f = 0,74$ (DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.5\text{--}2.2$ (m, 18H, Menthyl), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.65–4.85 (m, 1H, CH-O), 5.90 (m, 1H, N-CH=CH), 6.27 + 6.31 + 6.56 (1 H, Ar-CHN), 6.70–7.30 (m, 9H, CH_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 16.5$ (CH_3), 20.9 (CH_3), 22.1 (CH_3), 23.6 (CH_2), 26.7 (CH), 31.5 (CH), 34.3 (CH_2), 41.5 (CH_2), 47.5 (CH), 55.1 (OCH_3), 57.7 (ArCH-N), 76.9 (CHO), 108.6 ($\text{CH}=\text{CH-N}$), 112.8 ($\text{C}=\text{OCH}_3$), 119.3 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 153.2 (C=O), 159.6 ($\text{C}=\text{OCH}_3$)

(1R)-Menthyl-1-(4-bromophenyl)-isochinolin-2(1H)-carboxylat 181c

62% gelbes hochviskoses Öl

$R_f : 0,66$ (DCM)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.42\text{--}2.06$ (m, 18H, Menthyl), 4.64 (dt, $J = 10.83, 10.81, 4.25$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 13.73, 8.66$ Hz, 1H, N-CH=CH), 6.16 u. 6.20 u. 6.43 (3xd, $J = 5.50, 6.79, 15.87$ Hz, 1H, Ph-CH-N), 6.78 (t, $J = 8.09, 8.09$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.92–7.23 (m, 7H, CH_{ar}), 7.22–7.38 (m, 2H, CH_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 16.4$ (CH_3), 20.8 (CH_3), 21.9 (CH_3), 23.5 (CH_2), 26.5 (CH), 31.4 (CH), 34.1 (CH_2), 41.3 (CH_2), 47.3 (CH), 57.1 (CH), 76.8 (CH-O), 108.0 ($\text{CH}=\text{CH-N}$), 121.5 ($\text{C}_{\text{q,ar-Br}}$), 124.9 (CH_{ar}), 125.8, 127.2 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 131.5 ($\text{C}_{\text{q,ar}}$), 140.9 ($\text{C}_{\text{q,ar}}$), 153.0 (CO)

HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrNO}_2$ ber.: 467,14599

gef.: 467,14598

1-Benzyl-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 181d

87% farbloses Öl,

$R_f = 0,82$ (DCM).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.6-2.2 (m, 18 H, Menthyl); 2.70-3.10 (m, 2 H, ArCH₂); 4.55-4.75 (m, 1H, CH-O), 5.27 (t, *J* = 6.99, 6.99 Hz, 0,4H) u. 5.46 (t, *J* = 7.11, 7.11 Hz, 0,6H)(zus 1H, CH₂-CH-N), 5.73 (t, *J* = 7.41, 7.41 Hz, 0,6H), 5.85 (t, *J* = 8.11, 8.11 Hz, 0,4H)(zus. 1H, CH_{ar}), 6.54-6.66 (m, 1H, CH_{ar}), 6.69-6.82 (m, 1H, CH_{ar}), 6.83-7.03 (m, 4H, CH_{ar}), 7.04-7.33 (m, 5H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.7 (CH₃), 20.7 (CH₃), 22.1 (CH₃), 23.7 (CH₂), 26.3 (CH), 31.4 (CH), 34.3 (CH₂), 41.3 (CH₂), 47.3 (CH), 57.0 (Ar-CH-N), 76.3 (CH-O), 108.1 (CH-CH-N), 124.4 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 130.3 (C_{q,ar}), 131.8 (C_{q,ar}), 137.1 (C_{q,ar}), 153.1 (C=O)

HRMS (EI) *m/z*: C₂₇H₃₃NO₂ ber.: 403,25113

gef.: 403,25116

(1R)-Menthyl-1-(3-methoxybenzyl)-isochinolin-2(1H)-carboxylat 181e

52%, farbloses Öl

R_f = 0,73 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.70-2.20 (m, 18H, Menthyl), 3.72 (t, *J* = 6.26, 6.26 Hz, 2H, CH₂), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 4.51-4.73 (m, 1H, O-CH), 5.36 (dd, *J* = 12.32, 5.85 Hz, 0,4H) u. 5.56 (dd, *J* = 11.22, 6.86 Hz, 0,6H)(zus 1H, CH₂-CH-N), 5.81 (dd, *J* = 11.39, 7.80 Hz, 0,6H) u. 5.93 (dd, *J* = 13.27, 7.80 Hz, 0,4H)(zus. 1H, CH_{ar}), 6.57-6.68 (m, 1H, CH_{ar}), 6.68-6.83- (m, 4H, CH_{ar}), 6.83-6.98 (m, 1H, CH_{ar}), 6.98-7.33 (m, 4H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.5 (CH₃), 20.7 (CH₃), 21.5 (CH₃), 23.6 (CH₂), 26.0 (CH), 31.4 (CH), 34.3 (CH₂), 37.8 (CH₂), 41.2 (CH₂), 47.2 (CH), 55.1 (OCH₃), 56.8 (CH), 76.3 (CH-O), 108.0 (CH-CH-N), 112.2 (CH_{ar}-C_{q,ar}-OCH₃), 115.1 (CH_{ar}-C_{q,ar}-OCH₃), 122.3 (CH_{ar}), 124.4 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 129.2 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 130.4 (C_{q,ar}), 131.8 (C_{q,ar}), 137.0 (C_{q,ar}), 138.7 (C_{q,ar}), 143.4 (C_{q,ar}), 152.4 (CO), 159.6 (C_{q,ar}-OCH₃)

1-(4-Methoxyphenyl)-2-((-)-menthyloxycarbonyl)-1,2-dihydroisochinolin 181f

18% Hellgelbes klares Öl,

R_f = 0,73 (DCM).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.5-2.2 (m, 19 H statt 18 H, Menthyl); 3.74 (m, 3 H, OCH₃); 4.65-4.80 (m, 1 H, CH-O); 5.87 (m, 1H, N-CH=CH); 6.24 + 6.27 + 6.51 (1 H, ArCHN); 6.77 (d, 2H, J = 8.50, CH_{ar}); 7.00-7.30 (m, 6H, CH_{ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.5 (CH₃), 21.0 (CH₃), 22.1 (CH₃), 23.7 (CH₂), 26.7 (CH), 31.6 (CH), 34.4 (CH₂), 41.5 (CH₂), 47.5 (CH), 55.3 (OCH₃), 76.5 (CH-O), 106.1 (CH-CH-N), 113.7 (CCOCH₃), 113.8 (CCOCH₃), Aromaten schwach und schlecht aufgelöst; 159.1 (COCH₃)

AAV 9 Hydrierung der Enamindoppelbindung

1,5 mmol der Reissert-(analogen-)Verbindung wurden in 50 ml Methanol gelöst. Bei Löslichkeitsproblemen wurde eine gerade zur Lösung notwendige Menge Dichlormethan zugesetzt. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze (50-100 mg) Palladium auf Aktivkohle (20% Pd/C, 52% H₂O) versetzt und der Kolben mit einem Ballon mit Wasserstoff verbunden. Nach 4stündigem Rühren bei RT wurde die Lösung filtriert und das Filtrat auf etwa 1/10 eingeeengt. Dieser Rückstand wurde mit 20 ml DCM aufgenommen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die Tetrahydroisochinoline. Bei Bedarf wurden die Produkte säulenchromatographisch gereinigt.

(1R)-Menthyl-1-(1H-indol-3-yl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-carboxylat 188a

84%, rötlicher Schaum

R_f = 0,34 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.54 - 2.16(m, 18H, Menthyl), 2.68 (ddd, J = 11.59, 6.06, 3.03 Hz, 1H, CH₂-CH₂-N), 2.82-3.03 (m, 1H, CH₂-CH₂-N), 3.11 (dd, J = 12.01, 8.82 Hz, 1H, CH₂-CH₂-N), 3.82-4.07 (m, 1H, CH₂-CH₂-N), 4.39-4.87 (m, 1H, CH-O), 6.53 (m, 1H, C_{q,Indol}-CH-N), 6.72 (s, 1H, CH_{ar}), 7.00-7.21 (m, 6H, CH_{ar}), 7.27 (d, J = 8.15 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.73 (s, 1H, CH_{ar}), 7.96 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 20.7 (CH₃), 22.1 (CH₃), 23.7 (CH₂), 26.3 (CH), 28.7 (CH₂), 31.4 (CH), 34.4 (CH₂), 37.3 (CH₂), 41.6 (CH₂), 47.6 (CH), 51.3 (CH), 75.0 (CH-O), 110.9 (CH_{ar,Indol}), 119.7 (CH_{ar}), 122.3 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 128.4 (C_{q,ar}), 129.0 (CH_{ar}), 130.6 (C_{q,ar}), 134.8 (C_{q,ar}), 136.3 (C_{q,ar}), 155.0 (CO)

EA: C₂₈H₃₄N₂O₂

ber.: C: 78,10 H: 7,74 N: 6,51

gef.: C: 77,59 H: 8,15 N: 6,66

(1R)-Menthyl-1-(4-(N,N-diethylanilino)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-carboxylat 188b

83%, gelbes Öl

R_f = 0,4 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.71-2.14 (M, 24H, Menthyl + 2x CH₃) 2.67-2.84 (m, 1H, CH₂-CH₂-N), 2.85-3.08 (m, 1H, CH₂-CH₂-N), 3.31 (q, *J* = 7.01, 7.01, 6.95 Hz, 4H, 2xCH₂-CH₃), 3.22 (ddd, *J* = 13.22, 11.24, 4.35 Hz, 1H, CH₂-CH₂-N), 3.83-4.25 (m, 1H, CH₂-CH₂-N), 4.65 (dt, *J* = 10.67, 10.60, 3.92 Hz, 1H, CH-O), 6.31 (2xs zus. 1H, CH-C_{q,ar}), 6.56 (d, *J* = 8.18 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.04 (dd, *J* = 19.78, 7.23 Hz, 3H, CH_{ar}), 7.09-7.29 (m, 3H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.6 (2x CH₃), 16.5 (CH₃), 20.8 (CH₃), 22.1 (CH₃), 23.6 (CH₂), 26.4 (CH), 28.5 (CH₂-CH₂-N), 31.4 (CH), 34.4 (CH₂), 37.6 (CH₂), 41.7 (CH₂-CH₂-N), 44.3 (2xCH₂), 47.5 (CH), 57.0 (CH-C_{q,ar}), 75.0 (CH-O), 111.0 (CH_{ar}), 125.8 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 135.0 (C_{q,ar}), 136.2 (C_{q,ar}), 146.9 (C_{q,ar}-N), 155.1 (CO)

(1R)-Menthyl-1-phenyl-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-carboxylat 188c

54%, farbloses Öl

R_f = 0,67 (DCM)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.65-2.11 (m, 18H, Menthyl), 2.56-2.77 (m, 1H, CH₂-CH₂-N), 2.76-3.00 (m, 1H, CH₂-CH₂-N), 3.03-3.31 (m, 1H, CH₂-CH₂-N), 3.78-4.23 (m, 1H, CH₂-CH₂-N), 4.58 (dt, *J* = 10.84, 10.83, 4.29 Hz, 1H, CH-O), 6.16 u. 6.40 (2xs, zus. 1H, CH-C_{q,Ph}), 6.97 (d, *J* = 6.85 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.03-7.28 (m, 8H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.6 (CH₃), 20.9 (CH₃), 22.1 (CH₃), 23.7 (CH₂), 26.5 (CH), 28.5 (CH₂), 31.4 (CH), 34.4 (CH₂), 38.2 (CH₂), 41.7 (CH₂), 47.6 (CH), 57.5 (CH-C_{q,Ph}), 75.3 (CH-O), 126.1 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 135.1 (C_{q,ar}), 135.5 (C_{q,ar}), 142.9 (C_{q,ar}), 155.3 (CO)

HRMS (EI) $C_{26}H_{33}NO_2$ m/z : ber.: 391,25113

gef.: 391,25118

(1R)-Menthyl-1-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-carboxylat 188d

quant, farbloses zähflüssiges Öl

$R_f = 0,62$ (DCM)

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.64$ -2.18 (m, 18H), 2.65-2.89 (m, 1H), 2.88-3.14 (m, 1H), 3.30 (ddd, $J = 13.17, 10.26, 4.61$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.93-4.27 (m, 1H), 4.71 (dt, $J = 10.84, 10.84, 4.33$ Hz, 1H), 6.27 u. 6.48 (2xs, zus. 1H), 6.80 (td, $J = 9.18, 5.96, 5.96$ Hz, 3H), 7.05-7.33 (m, 5H)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 16.6$ (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.0 (CH_3), 23.7 (CH_2), 26.5 (CH), 28.4 (CH_2), 31.4 (CH), 34.4 (CH_2), 38.2 (CH_2), 41.6 (CH_2), 47.5 (CH), 55.1 (O- CH_3), 57.6 (CH), 75.3 (CH-O), 112.7 (CH_{ar}), 114.3 (CH_{ar}), 120.6 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 129.1 ($C_{q,ar}$), 135.4 ($C_{q,ar}$), 144.4 ($C_{q,ar}$), 155.3 (CO), 159.5 ($C_{q,ar}$)

EA: $C_{27}H_{35}NO_3$

ber.: C: 76,92 H: 8,37 N: 3,32

gef.: C: 76,50 H: 8,56 N: 3,30

(1R)-Menthyl-1-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-carboxylat 188e

99%, farbloses Öl

$R_f = 0,62$ (DCM)

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.56$ -2.12 (m, 18H, Menthyl), 2.68-2.92 (m, 1H, $\underline{CH_2}$ - CH_2 -N), 2.91-3.12 (m, 1H, $\underline{CH_2}$ - CH_2 -N), 3.17-3.42 (m, 1H, CH_2 - $\underline{CH_2}$ -N), 3.80 (s, 3H, O CH_3), 3.95-4.28 (m, 1H, CH_2 - $\underline{CH_2}$ -N), 4.69 (ddd, $J = 22.76, 11.38, 4.49$ Hz, 1H, CH-O), 6.27 u. 6.48 (2xs, zus. 1H, CH- $C_{q,ar}$), 6.84 (dd, $J = 8.58, 1.51$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.07 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.34-7.11 (m, 5H, CH_{ar})

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 16.5$ (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.1 (CH_3), 23.7 (CH_2), 26.4 (CH), 28.5 (CH_2), 31.4 (CH), 34.4 (CH_2), 38.0 (CH_2), 41.6 (CH_2), 47.5 (CH), 55.2 (O- CH_3), 56.9 (CH-

C_{q,ar}), 75.4 (CH-O), 113.4 (2x $\underline{\text{CH}}_{\text{ar}}\text{-C}_{\text{q,ar}}\text{-OCH}_3$), 126.0 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 130.6 (CH_{ar}), 132.7 (C_{q,ar}), 137.2 (C_{q,ar}), 139.3 (C_{q,ar}), 155.2 (CO), 158.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{q,ar}}\text{-OCH}_3$)

2-(1*R*)-Menthylloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäureamid **150**

quant., farbloses zähflüssiges Öl

R_f = 0.34 (DCM/Aceton, 95:5)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.77 – 2.08 (18 H, m, 18 x $\underline{\text{CH}}$, Menthyl), 2.92 (2 H, m, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.83 (2 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 4.67 (1 H, m, O- $\underline{\text{CH}}$, Menthyl), 5.64 (1 H, s, O=C- $\underline{\text{CH}}\text{-N}$), 6.10 (2 H, s, NH_2), 7.28 – 7.18 (4 H, m, 4x C_{ar}- $\underline{\text{H}}$)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 20.8 ($\underline{\text{CH}}_3$), 22.0 (2x $\underline{\text{CH}}_3$), 23.5 ($\underline{\text{CH}}_2$), 26.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-(CH}_3)_2$), 28.5 ($\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 29.3 ($\underline{\text{CH}}\text{-CH}_3$), 34.3 ($\underline{\text{CH}}_2$), 40.7 ($\underline{\text{CH}}_2$), 41.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 47.3 ($\underline{\text{CH}}\text{-iPr}$), 53.4 (O=C-N- $\underline{\text{CH}}$), 76.3 ($\underline{\text{CH}}\text{-O-C=O}$), 126.6 ($\underline{\text{CH}}_{\text{ar}}$), 127.7 ($\underline{\text{CH}}_{\text{ar}}$), 128.2 ($\underline{\text{CH}}_{\text{ar}}$), 128.4 ($\underline{\text{CH}}_{\text{ar}}$), 135.1 (C_{q,ar}), 135.2 (C_{q,ar}), 173.3 (C_q, $\underline{\text{C=O}}$)

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **192**

Zu einer Suspension von 650 mg Lithiumaluminiumhydrid (17.1 mmol) in 50 ml trockenem THF wurde eine Lösung von 352 mg (0.81mmol) des Carbamates **188a** in 5 ml trockenem THF zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die erhaltene Suspension 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde sie mit 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase noch 3 mal mit je 20 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 85 mg (0,32mmol 40%) **192** als hellbraunes Öl.

R_f = 0.11 (DCM/Aceton, 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1H 2.37 (s, 3H, N- $\underline{\text{CH}}_3$), 2.73 (ddd, J = 16.60, 9.85, 4.33 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 2.90-3.11 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.17-3.44 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 4.76 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-C}_{\text{q,Indol}}$), 7.01 (ddd, J = 31.52, 24.41, 13.76 Hz, 4H, CH_{ar}), 7.19 (ddd, J = 14.95, 9.93, 8.51 Hz, 3H, CH_{ar}), 7.30 (d, J = 8.12 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.51 (d, J = 7.91 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.77 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 29.2 (CH₂CH₂-N), 44.3 (N-CH₃), 51.8 (CH₂CH₂-N), 62.8 (CH-C_{q,ar}), 111.2 (CH_{ar,Indol}), 117.3 (CH-C_{q,Indol}), 119.4 (CH_{ar}), 120.0 (CH_{ar}), 121.8 (CH_{ar}), 124.7 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 127.2 (C_{q,ar}), 128.2 (CH_{ar}), 134.1 (C_{q,ar}), 136.5 (C_{q,ar}), 138.6 (C_{q,ar})

1-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 194a

185 mg (0,47mmol) des Carbamates **188d** wurden in 20 ml trockenem Toluol vorgelegt. Zu dieser Lösung wurden 3ml (10mmol, 21 Äq.) einer Natrium-bis(methoxy-ethoxy)-aluminiumhydrid-Lösung (3,5M in Toluol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 4 Stunden unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde sie mit 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach Trennen der Phasen wurde die wäßrige Phase noch 3 mal mit je 20 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 53 mg (0,21mmol, 45%) 194a als braunes Öl.

R_f = 0.18 (DCM/Aceton, 97,5:2,5)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.17 (s, 3H, N-CH₃), 2.71-2.85- (m, 1H, CH₂CH₂-N), 2.99 (td, *J* = 11.72, 5.72, 5.72 Hz, 1H, CH₂CH₂-N), 3.25-3.51 (m, 2H, CH₂CH₂-N), 3.78 (s, 3H, O-CH₃), 4.87 (s, 1H, CH-C_{q,ar}), 6.80 (dd, *J* = 7.96, 2.34 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.90 (d, *J* = 7.57 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.99 (s, 1H, CH_{ar}), 7.11-7.29 (m, 4H, CH_{ar}), 7.30-7.40 (m, 1H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 29.3 (CH₂CH₂-N), 44.3 (N-CH₃), 52.2 (CH₂CH₂-N), 55.2 (O-CH₃), 65.1 (CH-C_{q,ar}), 112.8 (CH_{ar}), 115.2 (CH_{ar}), 122.2 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 129.2 (CH_{ar}), 134.1 (C_{q,ar}), 138.2 (C_{q,ar}), 141.0 (C_{q,ar}), 145.2 (C_{q,ar}), 159.6 (C_{q,ar})

HRMS (EI) C₁₇H₁₉NO *m/z*: ber.: 253,14666

gef.: 253,14675

4-*N,N*-Diethylanilino-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin)194b

100 mg des Carbamates **188b** wurden in 30 ml einer 6M Salzsäurelösung gelöst und 6 Stunden unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit einer 10M Natriumhydroxid bis auf etwa pH 9 gebracht. Die wäßrige

Lösung wurde nun 3 mal mit je 30 ml Essigester extrahiert, die Extrakte wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das Amin **194b** als braunen Feststoff (36 mg, 0,13 mmol, 61%).

$R_f = 0.09$ (DCM/Aceton, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.07 (t, $J = 7.07, 7.07$ Hz, 6H, 2x CH_3), 2.53-2.85 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 2.87-3.08 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.25 (q, $J = 7.05, 7.05, 7.01$ Hz, 4H, 2x CH_2), 4.94 (s, 1H, $\text{CH-C}_{q,\text{ar}}$), 6.54 (d, $J = 8.76$ Hz, 2H, CH_{ar}), 6.76 (d, $J = 7.54$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.90-7.08 (m, 5H, CH_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 12.6 (2x CH_3), 29.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 41.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 44.3 (2x CH_2), 61.2 ($\text{CH-C}_{q,\text{ar}}$), 111.4 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 131.1 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 135.2 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 138.6 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 147.1 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$)

HRMS (EI) $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$ m/z : ber.: 280,19395

gef.: 280,19340

AAV 10: Abspaltung des Auxiliars mit Trifluoressigsäure

In ein Druckröhrchen mit Schraubverschluß wurden 2.00 mmol des Carbamates **188** gegeben, Anschließend wurden 15 ml konzentrierte Trifluoressigsäure hinzugefügt, Das Röhrchen wurde fest verschlossen und in einem Aluminiumblock bei 110°C Blocktemperatur 6 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur und vorsichtigem Öffnen wurde die Reaktionsmischung mit einer 10M Natriumhydroxid bis auf etwa pH 9 gebracht. Die wäßrige Lösung wurde nun 3 mal mit je 30 ml Essigester extrahiert, die Extrakte wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das Amin **194**.

4-*N,N*-Diethylanilino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **194b**

69%, analytisch Daten s.o.

1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **194c**

90%, weißer Feststoff

$R_f = 0.14$ (DCM/Aceton, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.89 (td, $J = 9.09, 5.70, 5.70$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 2.96-3.17 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ u. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.24 (dd, $J = 12.79, 7.57$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 5.15 (s, 1H, CH-N), 6.74 (d, $J = 7.56$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.05 (dt, $J = 8.60, 8.26, 4.23$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.16 (d, $J = 3.86$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.21 (dd, $J = 7.61, 1.84$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.25-7.37 (m, 3H, CH_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 26.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 39.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 59.9 (CH-N), 126.6 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 132.9 ($\text{C}_{\text{q,ar}}$), 133.0 ($\text{C}_{\text{q,ar}}$), 138.9 ($\text{C}_{\text{q,ar}}$)

EA: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$

ber.: C: 86,08 H: 7,22 N: 6,69

gef.: C: 85,88 H: 7,41 N: 6,67

1-(3-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 194d

96%, hellbraunes Öl

$R_f = 0.29$ (DCM/Aceton, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.85 (td, $J = 8.54, 6.35, 6.35$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.00-3.17 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ u. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.31 (td, $J = 15.66, 6.97, 6.97$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.80 (s, 3H, O-CH_3), 5.11 (s, 1H, CH-NH), 6.73-6.94 (m, 4H, CH_{ar}), 6.98-7.13 (m, 1H, CH_{ar}), 7.17 (d, $J = 3.84$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.22-7.34 (m, 1H, CH_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 29.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 42.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 55.2 (O-CH_3), 62.0 (CH-NH), 112.8 (CH_{ar}), 114.6 (CH_{ar}), 121.4 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 135.3 ($\text{C}_{\text{q,ar}}$), 138.0 ($\text{C}_{\text{q,ar}}$), 146.4 ($\text{C}_{\text{q,ar}}$), 159.6 ($\text{C}_{\text{q,ar}}$)

HRMS (EI) $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ m/z : ber.: 239,13101

gef.: 239,13102

1-(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 194e

59%, hellbraunes Öl

$R_f = 0.14$ (CyH/EE, 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.79-2.91 (m, 1H, CH₂CH₂-N), 2.97-3.16 (m, 2H, CH₂CH₂-N u. CH₂CH₂-N), 3.23-3.36 (m, 1H, CH₂CH₂-N), 3.81 (s, 1H, OCH₃), 5.09 (s, 1H, CH-N), 6.77 (d, *J* = 7.62 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.83-6.91 (m, 2H, CH_{ar}), 7.06 (td, *J* = 8.55, 3.99, 3.99 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.15 (d, *J* = 3.86 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.17-7.24 (m, 3H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 29.2 (CH₂CH₂-N), 42.1 (CH₂CH₂-N), 55.2 (O-CH₃), 61.3 (CH-N), 113.7 2x(CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 130.0 2x(CH_{ar}), 135.3 (C_{q,ar}), 136.8 (C_{q,ar}), 138.3 (C_{q,ar}), 158.9 (C_{q,ar})

HRMS (EI) C₁₆H₁₇NO *m/z*: ber.: 239,13101

gef.: 239,13102

AAV 11: Darstellung der Aminosäurefluoride

In einem 100 ml Kolben wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 2,5 mmol der entsprechenden N-geschützten Aminosäure in 50 ml CH₂Cl₂ suspendiert. Nach Zugabe von 2,5mmol trockenem Pyridin wurde eine klare Lösung erhalten, die mit Hilfe einer Eis / Kochsalzmischung auf ca. -10°C gebracht wurde. Zu der Reaktionsmischung wurde 3,125mmol Cyanurfluorid über ½ h zugetropft. Es wurde weitere 2-3 h bei ca. 0°C gerührt, wobei die Cyanursäure als weißer Niederschlag ausfiel. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in 100 ml Eiswasser gegeben. Die Phasen wurden so schnell wie möglich getrennt (die weiter ausfallende Cyanursäure führt sonst zur Bildung einer dicken Suspension und die Phasentrennung wird kaum möglich). Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden farblose Öle erhalten, die nach kurzer Zeit zu weissen Feststoffen kristallisierten.

Aufgrund des aggressiven Verhaltens der hergestellten Fluoride, das eine Beschädigung der Polarimeter-Küvette verursacht, wurde auf Messungen der Drehwerte verzichtet.

(2S)-2(N-Benzoyloxycarbonyl)propansäurefluorid 195a

Gemäss **AAV 10** wurden 1.115 g (5.00 mmol) N-Z-(*L*)-alanin, 0.51 ml (0.054 g, 5.00 mmol) Pyridin und 810 mg, 6.00 mmol) Cyanurfluorid umgesetzt. Es wurden 1.145 g (5 mmol, 96 quant.) des Fluorids **195a** erhalten.

Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43 (d, 3H, *J* = 7.5, CH-CH₃), 4.45 (m, 1H, CH-CH₃), 5.05 (s, 2H, CH₂), 5.27 (d, 1H, *J* = 7.1, NH), 7.21-7.30 (m, 5H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.7 (CH-CH₃), 48.5 (d, *J* = 62.75 Hz, CH-CH₃), 67.1 (CH₂), 128.2 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 135.6 (C_{ar}), 155.6 (O-CO-N), 163.1 (d, *J* = 370.60 Hz, C(O)F)

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = 27.4 (COF)

(2*S*)-2(N-Benzoyloxycarbonyl)-3-phenylpropansäurefluorid **195b**

Gemäss **AAV 10** wurden 1.495 g (5.00 mmol) N-Z-(*L*)-Phenylalanin, 0.49 ml (0.046 g, 5.00 mmol) Pyridin und 810mg(6.00 mmol) Cyanurfluorid umgesetzt. Es wurden 1.484 g (4.93 mmol, 98 %) des Fluorids **195b** als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.09 (m, 2H, CH-CH₂), 4.74 (m, 1H, CH-CH₂), 5.02 (s, 2H, OCH₂-Ph), 7.05-7.26 (m, 11H, 10 CH_{ar} und NH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 36.8 (CH-CH₂), 53.8 (d, *J* = 60.05 Hz CH-CH₂), 67.5 (OCH₂-Ph), 127.8 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 129.1 (2CH_{ar}), 129.2 (2CH_{ar}), 129.4 (2CH_{ar}) 134.2 (OCH₂-C_{ar}), 135.6 (C_{ar}), 155.6 (O-CO), 161.9 (d, *J* = 369.88 Hz, COF).

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = 30.5 (COF)

EA: C₁₇H₁₆FNO₃

ber.: C: 67,76 H: 5,35 N: 4,65

gef.: C: 67,64 H: 5,68 N: 4,92

AAV 12: Reaktionen von *N*- α -Aminoacyliminiumsalzen mit elektronenreichen Aromaten

Zu einer Lösung von 1,00mmol Aminosäurefluorid in 50ml trockenem Dichlormethan werden bei -20°C 20 mol% wasserfreies AlCl₃ zugesetzt. Zu dieser Lösung wurde nach 30 Minuten langsam unter Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 1,00mmol Isochinolin in 5ml trockenem Dichlormethan zugegeben. Die entstandene Mischung wird noch drei Stunden gerührt und dabei bis auf ca 0°C aufgetaut. Nachdem die Lösung langsam orange-rot geworden ist, wurde sie auf -78°C abgekühlt. Anschließend wurden 1,00mmol des entsprechenden elektronenreichen Aromaten in 20ml Dichlormethan über 45 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 20ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach üblicher Reinigung wurden die Mannich-Produkte erhalten.

Benzyl-(S)-1-((R)-1-(4-(*N,N*-diethylanilino)isochinolin-2(1H)-yl)-1-oxopropan-2-yl)-carbammat 196a

21%, hellgelbes Öl, DV 82:18

R_f = 0.21 (CyH/EE, 8:2)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.20 (t, J = 7.07, 7.07 Hz, 6H, 2x CH₃), 1.39 (d, J = 6.84 Hz, 3H, CH-CH₃), 3.39 (q, J = 7.06, 7.05, 7.05 Hz, 4H, 2x CH₂), 4.33 (dq, J = 6.65, 6.64, 6.64, 1.86 Hz, 1H, CH-CH₃), 5.14 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.34 (d, J = 7.37 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.53 (d, J = 8.23 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.79-6.67 (m, 2H, CH_{ar}), 6.92 (d, J = 7.34 Hz, 1H, CH=CH-N), 7.50-7.13 (m, 11H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.5 (2x CH₃), 19.3 (CH₃), 44.2 (2x CH₂), 47.9 (CH-CH₃), 55.7 (CH), 66.7 (O-CH₂), 112.4 (CH=CH-N), 116.5 (2xCH_{ar}), 121.0 (CH_{ar}), 123.4 (CH_{ar}), 125.4 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 129.9 (C_{q,ar}), 130.7 (C_{q,ar}), 135.4 (C_{q,ar}), 136.5 (C_{q,ar}), 155.4 (CO₂-Bn), 168.6 (CON)

Benzyl-(S)-1-((R)-1-(4-(*N,N*-diethylanilino)-isochinolin-2(1H)-yl)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-carbammat 196b

21%, hellgelbes Öl, DV 72:28

R_f = 0.21 (CyH/EE, 8:2)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (t, J = 7.22, 7.22 Hz, 6H, 2x CH₃), 3.11-2.95 (m, 2H, CH₂), 3.28 (dd, J = 13.49, 6.57 Hz, 4H, 2x CH₂), 5.03 (dd, J = 14.24, 6.34 Hz, 1H, CH-CH₂-Ph), 5.12 (d, J = 2.92 Hz, 2H, O-CH₂-Ph), 5.82 (d, J = 8.06 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.00 (d, J = 7.80 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.50 (d, J = 6.91 Hz, 2H, CH_{ar}), 6.65 (s, 1H, CH_{ar}), 6.91-7.41 (m, 16H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.5 (2x CH₃), 39.2 (CH-CH₂-Ph), 44.3 (2x CH₂), 53.0 (CH-CH₂-Ph), 56.0 (CH-Ph), 66.8 (CH₂-O), 110.9 (CH=CH-N), 112.9 (2xCH_{ar}), 123.3 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 129.6, 130.0 (CH_{ar}), 135.4 (C_{q,ar}), 136.3 (C_{q,ar}), 147.2 (C_{q,ar}), 155.5 (CO₂-Bn), 166.8 (CON)

Benzyl-(S)-1-((R)-1-(4-(N,N-dimethylanilino)-isochinolin-2(1H)-yl)-1-oxo-3-phenylpropan-2-ylcarbamate 196c

44%, hellgelbes Öl, DV 78:22

R_f = 0.19 (CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.89 (s, 3H, CH₃), 2.96 (s, 2H, CH₂), 2.99 (s, 3H, CH₃), 4.93-5.08 (m, 1H, CH-CH₂), 5.13 (d, J = 3.40 Hz, 2H, CH₂-O), 5.85 (d, J = 8.17 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.01 (d, J = 7.82 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.59 (d, J = 8.83 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.65 (dd, J = 7.07, 5.19 Hz, 2H, CH_{ar}), 6.76-7.42 (m, 16H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 39.2 (CH-CH₂-Ph), 40.5 (2x CH₃), 53.0 (CH-Ph), 56.0 (CH-CH₂), 66.8 (CH₂-O), 112.1 (CH=CH-N), 112.9 (2xCH_{ar}), 115.8 (CH_{ar}), 123.3 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 133.0 (C_{q,ar}), 135.1 (C_{q,ar}), 135.4 (C_{q,ar}), 136.4 (C_{q,ar}), 149.8 (C_{q,ar}), 155.5 (CO₂-Bn), 169.6 (CON)

HRMS (ESI) C₃₄H₃₄N₃O₃ (M+H⁺) m/z : ber.: 532,2595

gef.: 532,2603

Benzyl-(S)-1-((S)-1-(1H-pyrrol-2-yl)isochinolin-2(1H)-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbamate 196e

Hauptdiastereomer, 32%, hellgelbes Öl,

R_f = 0.21 (DCM + 1% Aceton)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40 (d, J = 6.97 Hz, 3H, CH₃), 4.82 (p, J = 6.91, 6.91, 6.89, 6.89 Hz, 1H, CH-CH₃), 5.16 (s, 2H, CH₂-O), 5.45 (s, 1H, CH_{ar}), 5.89 (d, J = 6.55 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.99 (dd, J = 5.76, 2.89 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.09 (d, J = 7.74 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.61 (d, J = 7.69 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.72 (d, J = 1.47 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.79 (s, 1H, CH_{ar}), 7.14-7.50 (m, 8H, CH_{ar}), 8.82 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.1 (CH₃), 47.9 (CH-C_qPyrrol), 51.3 (CH-CH₃), 67.0 (CH₂-O), 107.5 (CH_{ar}Pyrrol), 108.5 (CH=CH-N), 112.0 (CH_{ar}Pyrrol), 116.0 (CH_{ar}Pyrrol), 118.3 (CH_{ar}), 122.4 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 130.0 (C_qar), 130.5 (C_qar), 131.6 (C_qar), 155.5 (CO₂-Bn), 172.5 (CON)

Benzyl-(S)-1-((S)-1-(1H-pyrrol-2-yl)isochinolin-2(1H)-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbammat 196e

Minderdiastereomer, 14%, hellgelbes Öl

R_f = 0.13 (DCM +1% Aceton)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.39 (d, J = 6.81 Hz, 1H, CH₃), 4.74-4.93- (m, 1H, CH-CH₃), 5.13 (s, 2H, CH₂-O), 5.51 (s, 1H, CH_{ar}), 5.90-6.08 (m, 3H, CH_{ar} u. CH=CH-N), 6.53 (d, J = 7.77 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.71 (dd, J = 4.06, 2.49 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.87 (s, 1H, CH_{ar}), 7.09-7.47 (m, 8H, CH_{ar}), 8.81 (s, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 18.5 (CH₃), 47.2 (CH-C_qPyrrol), 50.7 (CH-CH₃), 66.9 (CH₂-O), 107.6 (CH_{ar}Pyrrol), 108.3 (CH=CH-N), 111.8 (CH_{ar}Pyrrol), 118.2 (CH_{ar}Pyrrol), 122.1 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 129.8 (C_qar), 130.3 (C_qar), 131.9 (C_qar), 136.3 (C_qar), 155.5 (CO₂-Bn), 172.0 (CON)

Benzyl-(S)-1-((S)-1-(1H-indol-3-yl)isochinolin-2(1H)-yl)-1-oxo-3-phenylpropan-2-ylcarbammat 196f

72%, hellgelbes Öl, DV 2:1

R_f = 0.23 (DCM +1,5% Aceton)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.84-3.25 (m, 2H, CH-CH₂-Ph), 4.96-5.22 (m, 3H, CH-CH₂-Ph, CH₂-O), 6.09 (d, J = 7.55 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.55 (s, 1H, N-CH), 6.82 (dd, J = 18.64, 7.14 Hz,

1H, CH_{ar}), 6.96-7.32 (m, 1H, CH_{ar}), 7.32-7.51 (m, 12H, CH_{ar}), 7.94 (t, $J = 7.91, 7.91$ Hz, 5H, CH_{ar}), 8.46 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 39.1$ (CH-CH₂-Ph), 50.2 (CH-N), 53.2 (CH-CH₂-Ph), 66.9 (CH₂-O), 111.2 (CH=CH-N), 113.7 (CH_{ar}), 115.8, 119.9 (CH_{ar}), 120.2 (CH_{ar}), 122.1 (CH_{ar}), 123.3 (CH_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.5v, 129.4 (CH_{ar}), 130.0 (C_{q,ar}), 133.4 (C_{q,ar}), 135.4 (C_{q,ar}), 136.2 (C_{q,ar}), 136.4 (C_{q,ar}), 155.6 (CO₂-Bn), 169.4 (CON)

HRMS (ESI) C₃₄H₃₀N₃O₃ (M+H⁺) m/z : ber.: 528,2282

gef.: 528,2292

Benzyl-(S)-1-((S)-1-(1H-indol-3-yl)isochinolin-2(1H)-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbamate 196g

56%, hellgelbes Öl, DV 2:1

R_f = 0.23 (DCM + 1,5% Aceton)

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.40$ (d, $J = 6.82$ Hz, 3H, CH₃), 4.76 (p, $J = 6.84, 6.84, 6.83, 6.83$ Hz, 1H, CH-CH₃), 5.11 (d, $J = 2.76$ Hz, 2H, CH₂-O), 6.12 (d, $J = 7.52$ Hz, 1H, CH=CH-N), 6.16 (d, $J = 7.61$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.57 (d, $J = 7.48$ Hz, 1H, CH=CH-N), 6.62 (d, $J = 2.30$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.33-7.06 (m, 9H, CH_{ar}), 7.49-7.34 (m, 5H, CH_{ar}), 7.91 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.48 (s, 1H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 19.2$ (CH₃), 48.0 (CH-N), 50.1 (CH-CH₃), 66.8 (CH₂-O), 111.2 (CH_{ar}), 113.2 (CH=CH-N), 116.2 (C_{q,Indol}-CH-N), 119.9 (CH_{ar}), 120.2 (CH_{ar}), 122.2 (CH_{ar}), 123.4 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 125.5 (C_{q,ar}), 127.0 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 129.9 (C_{q,ar}), 133.6 (C_{q,ar}), 136.2 (C_{q,ar}), 136.3 (C_{q,ar}), 155.5 (CO₂-Bn), 170.8 (CON)

HRMS (ESI) C₂₈H₂₆N₃O₃ (M+H⁺) m/z : ber.: 452,1969

gef.: 452,1979

(2S,10bR)-Benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinoline-1(10bH)-carboxylate 197

35-72%, hellgelbes Öl, DV 1:1 – 95:5

R_f = 0.22 (DCM + 1% Aceton)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.48 (d, J = 6.89 Hz, 3H, CH₃), 4.52 (d, J = 6.35 Hz, 1H, CH-CH₃), 5.32 (s, 2H, CH₂-O), 6.22 (s, 1H, CH-N), 6.29 (d, J = 7.43 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.90 (d, J = 7.40 Hz, 1H, CH=CH-N), 7.21-7.09 (m, 1H, CH_{ar}), 7.34-7.25 (m, 3H, CH_{ar}), 7.63-7.34 (m, 6H, CH_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.2 (CH₃), 56.1 (CH-CH₃), 68.0 (CH₂-O), 70.8 (CH-N), 115.9 (CH=CH-N), 120.9 (CH_{ar}), 123.7 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 130.3 (C_{q,ar}), 130.8 (C_{q,ar}), 135.6 (C_{q,ar}), 148.7 (C_{q,ar}), 149.4 (CO₂-Bn), 168.9 (CON)

AAV 13: Reaktionen von Isochinolin mit Aminosäurefluoriden und Grignard-Reagenzien

Zu einer Lösung von 1,00 mmol Aminosäurefluorid in 50 ml trockenem Dichlormethan werden bei -20°C 20 mol% wasserfreies AlCl₃ zugesetzt. Zu dieser Lösung wurde nach 30 Minuten langsam unter Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 1,00 mmol Isochinolin in 5 ml trockenem Dichlormethan zugegeben. Die entstandene Mischung wird noch drei Stunden gerührt und dabei bis auf ca 0°C aufgetaut. Nachdem die Lösung langsam orange-rot geworden ist, wurde sie auf -78°C abgekühlt. Anschließend wurden 1,00 mmol des entsprechenden Grignard-Reagenzes in 20 ml Dichlormethan über 45 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach üblicher Reinigung wurden die Mannich-Produkte erhalten.

Benzyl-(S)-1-oxo-1-((R)-1-phenylisochinolin-2(1H)-yl)propan-2-ylcarbammat 200a

50%, hellbraunes Öl, DV 73:27

R_f = 0.43 (DCM +2% Aceton)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.47 (d, J = 7.06 Hz, 3H, CH₃), 5.17 (d, J = 9.95 Hz, 2H, CH₂-O), 5.64 (bs, 1H, CH-CH₃), 6.09 (dd, J = 17.97, 7.69 Hz, 1H, CH=CH-N), 6.92 (dd, J = 11.06, 4.22 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.07-7.45 (m, 13H, CH_{ar}), 7.75-7.46 (m, 2H, CH_{ar}), 8.00 (d, J = 7.67 Hz, 1H, CH=CH-N)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.9 (CH₃), 47.9 (CH-CH₃), 56.6 (CH-N), 67.0 (CH₂-O), 112.7 (CH=CH-N), 120.1 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 125.8 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 129.8 (C_{q,ar}), 132.5 (C_{q,ar}), 133.9 (C_{q,ar}), 135.3 (C_{q,ar}), 136.3 (C_{q,ar}), 140.6 (C_{q,ar}), 145.0 (C_{q,ar}), 155.9 (CO₂-Bn), 171.4 (CON)

Benzyl-(S)-1-((R)-1-(3-methoxyphenyl)isochinolin-2(1H)-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbamate 200b

43%, hellbraunes Öl, DV 2:1

$R_f = 0.53$ (DCM +2% Aceton)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.16$ (d, $J = 6.57$ Hz, 3H, CH_3), 3.73 (s, 3H, O- CH_3), 4.98-4.76 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 5.06 (d, $J = 4.72$ Hz, 2H, O- CH_2), 5.53 (d, $J = 8.77$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH-N}$), 6.82-6.71 (m, 2H, CH_{ar}), 6.92 (s, 1H, CH_{ar}), 7.03 (d, $J = 7.87$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.08-7.26- (m, 7H, CH_{ar}), 7.28-7.45 (m, 3H, CH_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 18.6$ (CH_3), 47.0 (CH-CH_3), 52.7 (O- CH_3), 55.5 (CH-N), 67.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 111.5 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{-C}_q\text{-OCH}_3$), 112.1 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{-C}_q\text{-OCH}_3$), 112.6 ($\text{CH}=\text{CH-N}$), 119.4 (CH_{ar}), 120.7 (CH_{ar}), 121.3 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 132.0 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 135.1 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 136.3 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 146.4 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 156.4 ($\text{CO}_2\text{-Bn}$), 159.6 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 171.1 (CON)

Benzyl-(S)-1-((R)-1-benzylisochinolin-2(1H)-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbamate 200c

70%, hellgelbes Öl, DV 2:1

$R_f = 0.51$ (DCM +2% Aceton)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.47$ (d, $J = 7.21$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 2.97 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.16 (d, $J = 0.74$ Hz, 2H, O- CH_2), 5.41-5.52 (m, 1H, CH_{ar}), 6.05 (dd, $J = 7.68, 1.82$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH-N}$), 6.62 (dd, $J = 7.61, 3.29$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH-N}$), 6.82 (dd, $J = 8.63, 2.45$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.15-7.45 (m, 13H, CH_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 18.6$ (CH_3), 37.9 ($\text{CH-CH}_2\text{-Ph}$), 47.4 (CH-CH_3), 55.9 (CH-N), 67.1 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 111.8 ($\text{CH}=\text{CH-N}$), 112.4 (CH_{ar}), 123.1 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 132.3 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 135.3 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 136.9 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 141.8 ($\text{C}_{q,\text{ar}}$), 155.6 ($\text{CO}_2\text{-Bn}$), 170.6 (CON)

HRMS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : ber.: 427,2016

gef.: 427,2025

5. Literaturverzeichnis

- [1] Hesse, Manfred (2001): Alkaloids; nature's curse or blessing, Wiley-VCH, Weinheim, ISBN: 3-906390-24-1.
- [2] Pellentier, S. William Alkaloids; chemical and biological perspectives, Wiley, New York [u.a.].
- [3] Breitmaier, Eberhard (2002): Alkaloide, Teubner-Studienbucher Chemie, Teubner, Stuttgart, ISBN: 3-519-13542-6.
- [4] Koskinen, Ari (1993): Asymmetric synthesis of natural products, Wiley, Chichester [u.a.], ISBN: 0-471-93966-8.
- [5] Thomson, R. H. (1985): The chemistry of natural products, Blackie, Glasgow [u.a.].
- [6] Dalton, David R. (1979): The alkaloids, the fundamental chemistry; a biogenetic approach, Studies in organic chemistry ; 7, Dekker, New York [u.a.].
- [7] Kubo, A.; Nakai, T.; Koizumi, Y.; Kitahara, Y.; Saito, N.; Mikami, Y.; Yazawa, K. und Uno, J. (1996): A synthesis of the derivatives of 1,2,3,5,10,10a-hexahydrobenz[f]indolizine-6,9-dione having antifungal activity as a simple model of saframycin A, Heterocycles 42 [1], Seite 195-211.
- [8] Viladomat, F.; Codina, C.; Bastida, J.; Mathee, S. und Campbell, W. E. (1995): Further Alkaloids from Brunsvigia-Josephinae, Phytochemistry 40 [3], Seite 961-965.
- [9] Trost, B. M. und Toste, F. D. (2000): Enantioselective total synthesis of (-)-galanthamine, J. Am. Chem. Soc. 122 [45], Seite 11262-11263.
- [10] Mucke, H. (2000): The case of galanthamine: Developing an industrial-scale stereoselective synthesis for a chiral plant alkaloid, Chimica Oggi-Chemistry Today 18 [3-4], Seite 22-24.
- [11] Kuenburg, B.; Czollner, L.; Frohlich, J. und Jordis, U. (1999): Development of a pilot scale process for the anti-Alzheimer drug (-)-galanthamine using large-scale phenolic oxidative coupling and crystallisation-induced chiral conversion, Org. Proc. Res. Dev. 3 [6], Seite 425-431.
- [12] Kaduszkiewicz, H.; Beck-Bornholdt, H. P.; van den Bussche, H. und Zimmermann, T. (2004): Doubtful evidence for the use of the cholinesterase inhibitor donepezil in patients with dementia - a systematic review, Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie 72 [10], Seite 557-563.
- [13] Kaduszkiewicz, H.; Zimmermann, T.; Beck-Bornholdt, H. P. und van den Bussche, H. (2005): Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials, Br. Med. J. 331 [7512], Seite 321-323.
- [14] Ordentlich, Arie; Barak, Dov; Ariel, Naomi; Kronman, Chanoche; Kaplan, Dana; Velan, Baruch und Shafferman, Avigdor (2004): Surprising findings from the functional analysis of human acetylcholinesterase adducts of Alzheimer's disease drugs, Cholinergic Mechanisms: Function and Dysfunction, [International Symposium on Cholinergic Mechanisms], 11th, St. Moritz, Switzerland, May 5-9, 2002, Seite 177-181, 1 plate.
- [15] Blaschke, G. und Walther, B. (1985): Configuration of the Praziquantel Enantiomers, Chem. Ber. Rec. 118 [11], Seite 4620-4622.
- [16] Bartok, M. (2006): Heterogeneous catalytic enantioselective hydrogenation of activated ketones, Current Organic Chemistry 10 [13], Seite 1533-1567.
- [17] Felfoldi, K.; Varga, T.; Forgo, P. und Bartok, M. (2004): Enantioselective hydrogenation of trifluoromethylcyclohexyl ketone on cinchona alkaloid modified Pt-alumina catalyst, Catal. Lett. 97 [1-2], Seite 65-70.

- [18] Varga, T.; Felfoldi, K.; Forgo, P. und Bartok, M. (2004): Heterogeneous asymmetric reactions - Part 38. Enantioselective hydrogenation of fluoroketones on Pt-alumina catalyst, *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical* 216 [2], Seite 181-187.
- [19] Tungler, A.; Mathe, T.; Fodor, K.; Sheldon, R. A. und Gallezot, P. (1996): A new chiral auxiliary in enantioselective hydrogenations: (-)-dihydrovinpocetine. Hydrogenation of ethyl pyruvate .2., *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical* 108 [3], Seite 145-151.
- [20] Mandoli, A.; Pini, D.; Fiori, M. und Salvadori, P. (2005): Asymmetric dihydroxylation with recoverable cinchona alkaloid derivatives: A warning note and an improved, insoluble polymer-bound ligand 5 architecture, *Eur. J. Org. Chem.* [7], Seite 1271-1282.
- [21] Muniz, K. und Nieger, M. (2003): Ferrocenoyl-substituted Cinchona alkaloids: Synthesis, structure, and application in asymmetric catalytic oxidation, *Organometallics* 22 [22], Seite 4616-4619.
- [22] Hajamis, U. D.; Gadre, J. N. und Pednekar, S. (1998): Asymmetric dihydroxylation of olefins by osmium tetroxide coordinated with chiral Cinchona alkaloid, *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* 37 [9], Seite 925-928.
- [23] Shibata, N.; Ishimaru, T.; Suzuki, E. und Kirk, K. L. (2003): Enantioselective fluorination mediated by N-fluoroammonium salts of cinchona alkaloids: First enantioselective synthesis of BMS-204352 (MaxiPost), *J. Org. Chem.* 68 [6], Seite 2494-2497.
- [24] Brozda, D.; Hoffman, K. und Rozwadowska, M. D. (2006): Enantioselective alkylation of Reissert compounds in phase transfer catalysed reactions, *Heterocycles* 67 [1], Seite 119-122.
- [25] Salvadori, P.; Pini, D.; Rosini, C.; Bertucci, C. und Uccellobarretta, G. (1992): Chiral Discriminations with Cinchona Alkaloids, *Chirality* 4 [1], Seite 43-49.
- [26] Salvadori, P.; Rosini, C.; Pini, D.; Bertucci, C.; Altemura, P.; Uccellobarretta, G. und Raffaelli, A. (1987): A Novel Application of Cinchona Alkaloids as Chiral Auxiliaries - Preparation and Use of a New Family of Chiral Stationary Phases for the Chromatographic Resolution of Racemates, *Tetrahedron* 43 [21], Seite 4969-4978.
- [27] Swan, George Albert (1967): An introduction to the alkaloids, Blackwell, Oxford [u.a.].
- [28] Chrzanowska, M. und Rozwadowska, M. D. (2004): Asymmetric synthesis of isoquinoline alkaloids, *Chem. Rev.* 104 [7], Seite 3341-3370.
- [29] Rozwadowska, M. D. (1994): Recent Progress in the Enantioselective Synthesis of Isoquinoline Alkaloids, *Heterocycles* 39 [2], Seite 903-931.
- [30] Pictet, A. und Spengler, T. (1911): On the formation of isochinolin-derivatives through the development of methylal on phenyl-aether, phenyl-alanin and tyrosin., *Ber. Dt. Chem. Ges.* 44, Seite 2030-2036.
- [31] Habermehl, Gerhard G.; Hamann, Peter und Krebs, Hans Christoph (2002): *Naturstoffchemie*, 2. Auflage, Springer-Lehrbuch, Springer, Berlin, ISBN: 3-540-43952-8.
- [32] Sobanski, A.; Schmieder, R. und Vogtle, F. (2000): Topological stereochemistry and chirality, *Chemie in Unserer Zeit* 34 [3], Seite 160-169.
- [33] Wojtasek, H.; Hansson, B. S. und Leal, W. S. (1998): Attracted or repelled? A matter of two neurons, one pheromone binding protein, and a chiral center, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 250 [2], Seite 217-222.
- [34] Beckwith, A. L. J. und Mayadunne, R. T. A. (2004): Diastereoselective radical cyclization reactions; the synthesis of O-methylcorytenchirine, *Arkivoc*, Seite 80-93.
- [35] Rinner, U.; Hudlicky, T.; Gordon, H. und Pettit, G. R. (2004): A beta-carboline-1-one mimic of the anticancer Amaryllidaceae constituent pancratistatin: Synthesis and biological evaluation, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 43 [40], Seite 5342-5346.

- [36] Jousse-Karinthi, C.; Riche, C.; Chiaroni, A. und Desmaele, D. (2001): Synthetic application of sequential palladium-catalyzed allylic acetate alkylation and Michael addition carbocyclization: Synthesis of (+/-)-dihydroerythramine, *Eur. J. Org. Chem.* [19], Seite 3631-3640.
- [37] Santangelo, F.; Casagrande, C.; Miragoli, G. und Vecchietti, V. (1994): Synthesis and Positive Inotropic Effect of 1-Alkyl-6,7-Dimethoxy-3-Dimethylamino-1,2,3,4-Tetrahydroquinoline and 1-Acyl-6,7-Dimethoxy-3-Dimethylamino-1,2,3,4-Tetrahydroquinoline, *Eur. J. Med. Chem.* 29 [11], Seite 877-882.
- [38] Bunin, B. A.; Dener, J. M.; Kelly, D. E.; Paras, N. A.; Tario, J. D. und Tushup, S. P. (2004): Solid-phase synthesis of 1-substituted tetrahydroisoquinoline derivatives employing BOC-protected tetrahydroisoquinoline carboxylic acids, *J. Comb. Chem.* 6 [4], Seite 487-496.
- [39] Ladd, D. L.; Weinstock, J.; Wise, M.; Gessner, G. W.; Sawyer, J. L. und Flaim, K. E. (1986): Synthesis and Dopaminergic Binding of 2-Aryldopamine Analogs - Phenethylamines, 3-Benzazepines, and 9-(Aminomethyl)Fluorenes, *J. Med. Chem.* 29 [10], Seite 1904-1912.
- [40] Boudou, M. und Enders, D. (2005): Asymmetric synthesis of tetrahydropalmatine via tandem 1,2-addition/cyclization, *J. Org. Chem.* 70 [23], Seite 9486-9494.
- [41] Ardeo, A.; Garcia, E.; Arrasate, S.; Lete, E. und Sotomayor, N. (2003): A practical approach to the fused beta-carboline system. Asymmetric synthesis of indolo[2,3- α]indolizidinones via a diastereoselective intramolecular alpha-amidoalkylation reaction, *Tetrahedron Lett.* 44 [46], Seite 8445-8448.
- [42] Garcia, A.; Lete, E.; Villa, M. J.; Dominguez, E. und Badia, M. D. (1988): A Simple Direct Approach to 1-Substituted 3-Arylisoquinolines from Deoxybenzoins and Nitriles, *Tetrahedron* 44 [21], Seite 6681-6686.
- [43] Garcia, E.; Arrasate, S.; Ardeo, A.; Lete, E. und Sotomayor, N. (2001): Enantioselective synthesis of pyrrolo[2,1- a]isoquinolones via stereocontrolled N-acyliminium ion cyclisations, *Tetrahedron Lett.* 42 [8], Seite 1511-1513.
- [44] Garcia, E.; Arrasate, S.; Lete, E. und Sotomayor, N. (2005): Diastereoselective intramolecular alpha-amidoalkylation reactions of L-DOPA derivatives. Asymmetric synthesis of pyrrolo[2,1- a]isoquinolines, *J. Org. Chem.* 70 [25], Seite 10368-10374.
- [45] Youn, S. W. (2006): Development of the Pictet-Spengler reaction catalyzed by AuCl₃/AgOTf, *J. Org. Chem.* 71 [6], Seite 2521-2523.
- [46] Parker, K. A. und Fokas, D. (2006): Enantioselective synthesis of (-)-dihydrocodeinone: A short formal synthesis of (-)-morphine, *J. Org. Chem.* 71 [2], Seite 449-455.
- [47] Ruiz, J.; Ardeo, A.; Ignacio, R.; Sotomayor, N. und Lete, E. (2005): An efficient entry to pyrrolo[1,2- b]isoquinolines and related systems through Parham cyclisation, *Tetrahedron* 61 [13], Seite 3311-3324.
- [48] Willemsens, B.; Vervest, I.; Ormerod, D.; Aelterman, W.; Fannes, C.; Mertens, N.; Marko, I. E. und Lemaire, S. (2006): Development of a scalable and safe procedure for the production of (3R)-3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrrolo[3,4- b]quinolin-9-one, an intermediate in the synthesis of PDE-V inhibitors RWJ387273 (R301249) and RWJ444772 (R290629), *Org. Proc. Res. Dev.* 10 [6], Seite 1275-1281.
- [49] Taylor, M. S.; Tokunaga, N. und Jacobsen, E. N. (2005): Enantioselective thiourea-catalyzed acyl-Mannich reactions of isoquinolines, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 44 [41], Seite 6700-6704.
- [50] Lu, S. M.; Wang, Y. Q.; Han, X. W. und Zhou, Y. G. (2006): Asymmetric hydrogenation of quinolines and isoquinolines activated by chloroformates, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 45 [14], Seite 2260-2263.
- [51] Sieck, O.; Ehwald, M. und Liebscher, J. (2005): Asymmetric synthesis of isoquinoline derivatives from amino acids, *Eur. J. Org. Chem.* [4], Seite 663-672.

- [52] Sieck, O.; Schaller, S.; Grimme, S. und Liebscher, J. (2003): Efficient asymmetric synthesis of Reissert compounds, *Synlett* [3], Seite 337-340.
- [53] Birman, V. B. und Rawal, V. H. (1998): A general, stereocontrolled route to the geissoschizine family of alkaloids. Concise synthesis of the apogeissoschizine skeleton, *J. Org. Chem.* 63 [25], Seite 9146-9147.
- [54] Yamato, M.; Hashigaki, K.; Qais, N. und Ishikawa, S. (1990): Asymmetric-Synthesis of 1-Alkyltetrahydroisoquinolines Using Chiral Oxazolo[2,3-a]Tetrahydroisoquinolines, *Tetrahedron* 46 [17], Seite 5909-5920.
- [55] Kagan, H. B. (1998): New screening methodologies or combinatorial chemistry applied to asymmetric catalysts, *J. Organomet. Chem.* 567 [1-2], Seite 3-6.
- [56] Strecker, Adolph (1850): Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper, *Liebigs Ann. Chem.* 75 [1], Seite 27-45.
- [57] Gompper, R.; Maas, G.; Wurthwein, E. U.; Viehe, H. G.; Hartmann, H.; Vilsmaier, E.; Jochims, J. C.; Hitzler, M.; Wang, Q.; Liebscher, J. und Kantlehner, W. (1994): Recent Developments in Iminium Salt Chemistry, *J. Prakt. Chem.* 336 [5], Seite 390-403.
- [58] Speckamp, W. N. und Moolenaar, M. J. (2000): New developments in the chemistry of N-acyliminium ions and related intermediates, *Tetrahedron* 56 [24], Seite 3817-3856.
- [59] Wanner, K. T.; Wadenstorfer, E. und Kartner, A. (1991): Asymmetric Electrophilic Alpha-Amidoalkylation .9. Highly Stereoselective Syntheses of 2-Substituted Piperidines, *Synlett* [11], Seite 797-799.
- [60] Katritzky, A. R.; Qiu, G. F.; Yang, B. Z. und Steel, P. J. (1998): Efficient routes to chiral 2-substituted and 2,6-disubstituted piperidines, *J. Org. Chem.* 63 [19], Seite 6699-6703.
- [61] Katritzky, A. R.; Cui, X. L.; Yang, B. Z. und Steel, P. J. (1998): A short asymmetric synthesis of 2,5-disubstituted pyrrolidines, *Tetrahedron Lett.* 39 [13], Seite 1697-1700.
- [62] Munchhof, M. J. und Meyers, A. I. (1995): An Asymmetric Route to Chiral, Nonracemic 2-Substituted Piperidines - Synthesis of (-)-Pipicoline, (+)-Coniine, and (-)-Coniceine, *J. Org. Chem.* 60 [22], Seite 7084-7085.
- [63] Munchhof, M. J. und Meyers, A. I. (1995): A Novel Route to Chiral, Nonracemic 1-Alkyl-Substituted and 1-Aryl-Substituted Tetrahydroisoquinolines - Synthesis of (-)-Salsolidine and (+)-Cryptostyline-Ii, *J. Org. Chem.* 60 [22], Seite 7086-7087.
- [64] Munchhof, M. J. und Meyers, A. I. (1995): A Novel Asymmetric Route to Chiral, Non-Racemic 2-Substituted and Cis-2,6-Disubstituted Piperidines, *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* 210, Seite 287-ORGN.
- [65] Munchhof, M. J. und Meyers, A. I. (1995): A Novel Asymmetric Route to Chiral, Non-racemic Cis-2,6-Disubstituted Piperidines - Synthesis of (+)-Pinidinone and (+)-Monomorphine, *J. Am. Chem. Soc.* 117 [19], Seite 5399-5400.
- [66] Wilkinson, T. J.; Stehle, N. W. und Beak, P. (2000): Enantioselective syntheses of 2-alkyl- and 2,6-dialkylpiperidine alkaloids: Preparations of the hydrochlorides of (-)-coniine, (-)-solenopsin A, and (-)-dihydropinidine, *Org. Lett.* 2 [2], Seite 155-158.
- [67] Reding, M. T. und Buchwald, S. L. (1998): Short enantioselective total syntheses of the piperidine alkaloids (S)-coniine and (2R,6R)-trans-solenopsin A via catalytic asymmetric imine hydrosilylation, *J. Org. Chem.* 63 [18], Seite 6344-6347.
- [68] Wanner, K. T. und Kartner, A. (1988): New Chiral Auxiliaries - Synthesis of Optically-Active Cyclopentanecarboxylic Acids from (-)-Camphanic Acid, *Synthesis* [12], Seite 968-970.
- [69] Wanner, K. T. und Paintner, F. F. (1994): Asymmetric Electrophilic Alpha-Amidoalkylation .10. A New Camphorimide Derived Chiral Auxiliary for the Asymmetric-

Synthesis with N-Acyliminium Ions - Preparation of Aracemic 2-Substituted Piperidines, *Tetrahedron* 50 [10], Seite 3113-3122.

[70] Ludwig, M.; Beer, H.; Lotter, H. und Wanner, K. T. (1997): The absolute configuration of (1S)-(+)- and (1R)-(-)-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. A revision of the literature assignment, *Tetrahedron: Asymmetry* 8 [16], Seite 2693-2695.

[71] Wanner, K. T.; Beer, H.; Hofner, G. und Ludwig, M. (1998): Asymmetric synthesis and enantioselectivity of binding of 1-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines at the PCP site of the NMDA receptor complex, *Eur. J. Org. Chem.* [9], Seite 2019-2029.

[72] Ludwig, M.; Polborn, K. und Wanner, K. T. (2003): Asymmetric synthesis of 1-substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines by asymmetric electrophilic alpha-amidoalkylation reactions, *Heterocycles* 61, Seite 299-326.

[73] Hofner, G.; Hoesl, C. E.; Parsons, C.; Quack, G. und Wanner, K. T. (2005): NMDA-NR2B subtype selectivity of stereoisomeric 2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolyl)ethanol derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 [9], Seite 2231-2234.

[74] Ludwig, M.; Hoesl, C. E.; Hofner, G. und Wanner, K. T. (2006): Affinity of 1-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives to the ion channel binding site of the NMDA receptor complex, *Eur. J. Med. Chem.* 41 [8], Seite 1003-1010.

[75] Meyers, A. I. und Oppenlaender, T. (1986): Efficient Chirality Transfer between a Chiral 4-Methyl-1,4-Dihydropyridine and Benzoylformic Ester - an Example of a Pure Intermolecular Self-Immulative Process, *J. Am. Chem. Soc.* 108 [8], Seite 1989-1996.

[76] Meyers, A. I. und Oppenlaender, T. (1986): An Asymmetric-Synthesis of Chiral Nifedipine Analogs, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* [12], Seite 920-921.

[77] Brogden, R. N. und Mctavish, D. (1995): Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (Gits) - a Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Hypertension and Angina-Pectoris, *Drugs* 50 [3], Seite 495-512.

[78] Gosmini, R.; Mangeney, P.; Alexakis, A.; Commercon, M. und Normant, J. F. (1991): Chiral Animal Templates .5. Preparation of Chiral 1,4-Dihydropyridine-3-Carboxaldehydes, *Synlett* [2], Seite 111-113.

[79] Mangeney, P.; Gosmini, R.; Raussou, S. und Commercon, M. (1993): Diastereoselective Addition of Organocuprates on 1,4-Dihydropyridine-3-Carboxaldehydes - Synthesis of Chiral 1,4-Dihydropyridyl-3-Alcohols and Pyridyl-3-Alcohols, *Tetrahedron Lett.* 34 [40], Seite 6399-6402.

[80] Raussou, S.; Gosmini, R.; Mangeney, P.; Alexakis, A. und Commercon, M. (1994): Regio and Enantioselective Synthesis of 4-Carbomethoxymethyl-1,4 Dihydropyridines, *Tetrahedron Lett.* 35 [30], Seite 5433-5436.

[81] Gnecco, D.; Marazano, C.; Enriquez, R. G.; Teran, J. L.; Sanchez, M. D. und Galindo, A. (1998): Oxidation of chiral non-racemic pyridinium salts to enantiopure 2-pyridone and 3-alkyl-2-pyridones, *Tetrahedron: Asymmetry* 9 [12], Seite 2027-2029.

[82] Barbier, D.; Marazano, C.; Riche, C.; Das, B. C. und Potier, P. (1998): An enantioselective access to 1-alkyl-1,2-dihydroisoquinolines and 1-alkyl-, 3-alkyl-, and 1,3-dialkyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, *J. Org. Chem.* 63 [6], Seite 1767-1772.

[83] Wong, Y. S.; Marazano, C.; Gnecco, D.; Genisson, Y.; Chiaroni, A. und Das, B. C. (1997): Pyridine-derived oxazolidines as chiral 3-alkyl-4,5-dihydropyridinium and 3-alkyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium salt equivalents, *J. Org. Chem.* 62 [3], Seite 729-733.

[84] Zincke, T. (1904): Dinitrophenyl pyridinium chloride and its conversion products, *J. Liebigs Ann. Chem.* 330 [1/3], Seite 361-374.

[85] Zincke, T. (1904): Dinitro phenyl pyridinium chloride and its conversion products, *J. Liebigs Ann. Chem.* 333 [1/3], Seite 296-345.

- [86] Kost, A. N.; Gromov, S. P. und Sagitullin, R. S. (1981): Pyridine Ring Nucleophilic Recyclizations, *Tetrahedron* 37 [20], Seite 3423-3454.
- [87] Gardette, D.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J. C.; Perrin, B. und Remuson, R. (1998): Enantioselective synthesis of the quinolizidine alkaloids (+)-myrtine and (-)-epimyrtine, *Tetrahedron: Asymmetry* 9 [10], Seite 1823-1828.
- [88] Bardot, V.; Gardette, D.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J. C. und Remuson, R. (1998): A synthesis of the quinolizidine alkaloids (+/-)-lasubine I and (+/-)-lasubine II, *Heterocycles* 48 [3], Seite 507-518.
- [89] Chalard, P.; Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y. und Gramain, J. C. (1998): Asymmetric synthesis of quinolizidine alkaloids (-)-lasubine I, (-)-lasubine II and (+)-subcosine II, *Tetrahedron: Asymmetry* 9 [24], Seite 4361-4368.
- [90] Chalard, P.; Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J. C. und Canet, I. (1999): Enantioselective synthesis of (-)-indolizidine 167B, *Tetrahedron Lett.* 40 [9], Seite 1661-1664.
- [91] Narayanan, B. A. und Bunnelle, W. H. (1987): The Cerium Mediated Conversion of Esters to Allylsilanes, *Tetrahedron Lett.* 28 [50], Seite 6261-6264.
- [92] Bunnelle, William H. und Narayanan, B. A. (1990): The conversion of esters to allylsilanes: trimethyl(2-methylene-4-phenyl-3-butenyl)silane, *Org. Synth.* 69, Seite 89-95.
- [93] Prashad, M.; Liu, Y. G.; Kim, H. Y.; Repic, O. und Blacklock, T. J. (1999): Enantioselective synthesis of (2S,2' R)-erythro-methylphenidate, *Tetrahedron: Asymmetry* 10 [18], Seite 3479-3482.
- [94] Prashad, M.; Har, D.; Repic, O.; Blacklock, T. J. und Giannousis, P. (1999): An efficient large scale resolution of (+/-)-threo-methylphenidate hydrochloride (Ritalin (R) hydrochloride), *Tetrahedron: Asymmetry* 10 [16], Seite 3111-3116.
- [95] Prashad, M. und Repic, O. (1999): Enantiopure Ritalin, *Chem. Eng. News* 77 [22], Seite 2-2.
- [96] Prashad, M.; Kim, H. Y.; Lu, Y. S.; Liu, Y. G.; Har, D.; Repic, O.; Blacklock, T. J. und Giannousis, P. (1999): The first enantioselective synthesis of (2R,2' R)-threo-(+)-methylphenidate hydrochloride, *J. Org. Chem.* 64 [5], Seite 1750-1753.
- [97] Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M. und Martel, J. (2001): Practical and highly regio- and stereoselective synthesis of 2-substituted dihydropyridines and piperidines: Application to the synthesis of (-)-coniine, *J. Am. Chem. Soc.* 123 [47], Seite 11829-11830.
- [98] Yamada, S. und Morita, C. (2002): Face-selective addition to a cation-pi complex of a pyridinium salt: Synthesis of chiral 1,4-dihydropyridines, *J. Am. Chem. Soc.* 124 [28], Seite 8184-8185.
- [99] Kanemasa, S.; Onimura, K.; Wada, E. und Tanaka, J. (1991): 2,2-Dimethyl-4-Phenyloxazolidine and 2,2-Dimethyl-4,5-Diphenylimidazolidine as New Chiral Auxiliaries - Applications to Asymmetric Nitrile Oxide Cycloadditions, *Tetrahedron: Asymmetry* 2 [12], Seite 1185-1188.
- [100] Kanemasa, S. und Onimura, K. (1992): New Chiral Auxiliaries Based on Conformation Control, a C-2-Symmetrical 2,2-Dimethylimidazolidine and 4-Chiral 2,2-Dialkyloxazolidines - Synthesis and Conformational-Analysis of Acrylamide Derivatives, *Tetrahedron* 48 [40], Seite 8631-8644.
- [101] Imwinkelried, R. und Hegedus, L. S. (1988): Synthesis of (Aminocarbene)Chromium(0) Complexes by the Reaction of Na₂Cr(Co)₅ with Amides in the Presence of Trimethylsilyl Chloride, *Organometallics* 7 [3], Seite 702-706.

- [102] Deiters, A.; Chen, K.; Eary, C. T. und Martin, S. F. (2003): Biomimetic entry to the sarpagan family of indole alkaloids: Total synthesis of (+)-geissoschizine and (+)-N-methylvellosimine, *J. Am. Chem. Soc.* 125 [15], Seite 4541-4550.
- [103] Martin, S. F.; Clark, C. W. und Corbett, J. W. (1995): Applications of Vinylogous Mannich Reactions - Asymmetric-Synthesis of the Heteroyohimboid Alkaloids (-)-Ajmalicine, (+)-19-Epi-Ajmalicine, and (-)-Tetrahydroalstonine, *J. Org. Chem.* 60 [10], Seite 3236-3242.
- [104] Amer, M. M. A. und Court, W. E. (1980): Stem Bark Alkaloids of *Rauwolfia-Macrophylla*, *Planta Med.*, Seite 8-12.
- [105] Amer, M. M. und Court, W. E. (1980): Leaf Alkaloids of *Rauwolfia-Vomitoria*, *Phytochemistry* 19 [8], Seite 1833-1836.
- [106] Amer, M. A. und Court, W. E. (1981): Alkaloids of *Rauwolfia-Nitida* Root Bark, *Phytochemistry* 20 [11], Seite 2569-2573.
- [107] Amer, M. M. A. und Court, W. E. (1981): Root Wood Alkaloids of *Rauwolfia-Macrophylla*, *Planta Med.* 43 [1], Seite 94-95.
- [108] Faltz, H.; Bender, C.; Wohrl, B. M.; Vogel-Bachmayr, K.; Hubscher, U.; Ramadan, K. und Liebscher, J. (2004): Double cyclization of bis(alpha-hetarylmethyl)amino esters to optically active bridged N-heterocycles of HIV-inhibiting activity, *Eur. J. Org. Chem.* [16], Seite 3484-3496.
- [109] Faltz, H.; Bender, C. und Liebscher, J. (2006): Synthesis of optically active condensed tetrahydropyridines from alpha-amino esters, *Synthesis* [17], Seite 2907-2922.
- [110] Faltz, H.; Bohrisch, J.; Wohlauf, W.; Patzel, M.; Jones, P. G. und Liebscher, J. (1996): Synthesis of chiral condensed S-heterocycles via stereoselective Michael-like addition to butenolides and alpha,beta-unsaturated lactams, *Tetrahedron* 52 [27], Seite 9035-9046.
- [111] Faltz, H.; Radspieler, A. und Liebscher, J. (1997): Synthesis of optically active condensed tetrahydropyridin-3-ones as precursors of alkaloid analogues, *Synlett* [9], Seite 1071-1072.
- [112] Faltz, H. und Liebscher, J. (1998): New beta-carboline derivatives by double-cyclization of chiral alpha-heteroarylmethylamino esters, *Synlett* [12], Seite 1355-1356.
- [113] Liebscher, J. und Jin, S. D. (1999): 3-Ylidenepiperazine-2,5-diones as versatile organic substrates, *Chem. Soc. Rev.* 28 [4], Seite 251-259.
- [114] Liebscher, J.; Jin, S. D.; Otto, A. und Woydowski, K. (2000): Synthetic application of chiral pool derived heterocycles, *J. Heterocycl. Chem.* 37 [3], Seite 509-518.
- [115] Surygina, O.; Ehwald, M. und Liebscher, J. (2000): Enantiomerically pure dihydroimida-zoisoquinolinones by reaction of isoquinoline with amino acid fluorides, *Tetrahedron Lett.* 41 [29], Seite 5479-5481.
- [116] Carpino, L. A.; Beyermann, M.; Wenschuh, H. und Bienert, M. (1996): Peptide synthesis via amino acid halides, *Acc. Chem. Res.* 29 [6], Seite 268-274.
- [117] Carpino, L. A. und Mansour, E. S. M. E. (1992): Protected Beta-Aspartic and Gamma-Aspartic and Glutamic-Acid Fluorides, *J. Org. Chem.* 57 [23], Seite 6371-6373.
- [118] Carpino, L. A.; Mansour, E. S. M. E. und Elfaham, A. (1993): Bis(Boc) Amino-Acid Fluorides as Reactive Peptide Coupling Reagents, *J. Org. Chem.* 58 [15], Seite 4162-4164.
- [119] Comins, D. L.; Joseph, S. P. und Goehring, R. R. (1994): Asymmetric-Synthesis of 2-Alkyl(Aryl)-2,3-Dihydro-4-Pyridones by Addition of Grignard-Reagents to Chiral 1-Acyl-4-Methoxypyridinium Salts, *J. Am. Chem. Soc.* 116 [11], Seite 4719-4728.
- [120] Comins, D. L.; Hong, H. und Jianhua, G. (1994): Asymmetric-Synthesis of Camptothecin Alkaloids - a 9-Step Synthesis of (S)-Camptothecin, *Tetrahedron Lett.* 35 [30], Seite 5331-5334.

- [121] Comins, D. L.; Goehring, R. R.; Joseph, S. P. und Oconnor, S. (1990): Asymmetric-Synthesis of 2-Alkyl(Aryl)-2,3-Dihydro-4-Pyridones by Addition of Grignard-Reagents to Chiral 1-Acyl-4-Methoxypyridinium Salts, *J. Org. Chem.* 55 [9], Seite 2574-2576.
- [122] Comins, D. L. und Salvador, J. M. (1993): Efficient Synthesis and Resolution of Trans-2-(1-Aryl-1-Methylethyl)Cyclohexanols - Practical Alternatives to 8-Phenylmenthol, *J. Org. Chem.* 58 [17], Seite 4656-4661.
- [123] Comins, D. L. und Salvador, J. M. (1993): An Efficient Preparation of (+)-Trans-2-(Alpha-Cumyl)Cyclohexanol ((+)-Tcc) - a Practical Alternative to (+)-8-Phenylmenthol, *Tetrahedron Lett.* 34 [5], Seite 801-804.
- [124] Comins, D. L.; Sandelier, M. J. und Grillo, T. A. (2001): Asymmetric synthesis of (+)-deoxoprosopinine, *J. Org. Chem.* 66 [20], Seite 6829-6832.
- [125] Stack, J. G.; Curran, D. P.; Geib, S. V.; Rebek, J. und Ballester, P. (1992): A New Chiral Auxiliary for Asymmetric Thermal-Reactions - High Stereocontrol in Radical-Addition, Allylation, and Annulation Reactions, *J. Am. Chem. Soc.* 114 [18], Seite 7007-7018.
- [126] Sieck, Oxana (2003): Synthese und Reaktionsverhalten chiraler Reissert-Verbindungen, Dissertation, Institut für Chemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin.
- [127] Shafran, Y. M.; Bakulev, V. A. und Mokrushin, V. S. (1989): Synthesis and Properties of Alpha-Aminonitriles, *Usp. Khim.* 58 [2], Seite 250-274.
- [128] Corey, E. J. und Guzman-Perez, A. (1998): The catalytic enantioselective construction of molecules with quaternary carbon stereocenters, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 37 [4], Seite 388-401.
- [129] Funabashi, K.; Ratni, H.; Kanai, M. und Shibasaki, M. (2001): Enantioselective construction of quaternary stereocenter through a reissert-type reaction catalyzed by an electronically tuned bifunctional catalyst: Efficient synthesis of various biologically significant compounds, *J. Am. Chem. Soc.* 123 [43], Seite 10784-10785.
- [130] Ichikawa, E.; Suzuki, M.; Yabu, K.; Albert, M.; Kanai, M. und Shibasaki, M. (2004): New entries in Lewis acid Lewis base bifunctional asymmetric catalyst: Catalytic enantioselective Reissert reaction of pyridine derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* 126 [38], Seite 11808-11809.
- [131] Ishitani, H.; Komiyama, S. und Kobayashi, S. (1998): Catalytic, enantioselective synthesis of alpha-aminonitriles with a novel zirconium catalyst, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 37 [22], Seite 3186-3188.
- [132] Itoh, T.; Miyazaki, M.; Fukuoka, H.; Nagata, K. und Ohsawa, A. (2006): Formal total synthesis of (-)-emetine using catalytic asymmetric allylation of cyclic imines as a key step, *Org. Lett.* 8 [7], Seite 1295-1297.
- [133] Yamasaki, S.; Fujii, K.; Wada, R.; Kanai, M. und Shibasaki, M. (2002): A general catalytic allylation using allyltrimethoxysilane, *J. Am. Chem. Soc.* 124 [23], Seite 6536-6537.
- [134] Sigman, M. S. und Jacobsen, E. N. (1998): Enantioselective addition of hydrogen cyanide to imines catalyzed by a chiral (salen)Al(III) complex, *J. Am. Chem. Soc.* 120 [21], Seite 5315-5316.
- [135] Larrow, J. F. und Jacobsen, E. N. (1994): Kinetic Resolution of 1,2-Dihydronaphthalene Oxide and Related Epoxides Via Asymmetric C-H Hydroxylation, *J. Am. Chem. Soc.* 116 [26], Seite 12129-12130.
- [136] Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H. und Jacobsen, E. N. (1995): Highly Enantioselective Ring-Opening of Epoxides Catalyzed by (Salen)Cr(III) Complexes, *J. Am. Chem. Soc.* 117 [21], Seite 5897-5898.

- [137] Larrow, J. F.; Schaus, S. E. und Jacobsen, E. N. (1996): Kinetic resolution of terminal epoxides via highly regioselective and enantioselective ring opening with TMSN(3). An efficient, catalytic route to 1,2-amino alcohols, *J. Am. Chem. Soc.* 118 [31], Seite 7420-7421.
- [138] Jacobsen, E. N.; Kakiuchi, F.; Konsler, R. G.; Larrow, J. F. und Tokunaga, M. (1997): Enantioselective catalytic ring opening of epoxides with carboxylic acids, *Tetrahedron Lett.* 38 [5], Seite 773-776.
- [139] Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F. und Jacobsen, E. N. (1997): Asymmetric catalysis with water: Efficient kinetic resolution of terminal epoxides by means of catalytic hydrolysis, *Science* 277 [5328], Seite 936-938.
- [140] Schaus, S. E.; Branalt, J. und Jacobsen, E. N. (1998): Asymmetric hetero-Diels-Alder reactions catalyzed by chiral (salen)chromium(III) complexes, *J. Org. Chem.* 63 [2], Seite 403-405.
- [141] Kanemitsu, T.; Yamashita, Y.; Nagata, K. und Itoh, T. (2006): Catalytic asymmetric synthesis of (R)-(-)-calycotomine, (S)-(-)-salsolidine and (S)-(-)-carnegine, *Synlett* [10], Seite 1595-1597.
- [142] Belokon, Y.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.; North, M.; Orlova, S.; Tararov, V. und Yashkina, L. (1996): Asymmetric trimethylsilylcyanation of aldehydes catalyzed by chiral (salen)Ti(IV) complexes., *Tetrahedron: Asymmetry* 7 [3], Seite 851-855.
- [143] Belokon, Y.; Flego, M.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V. und Tasinazzo, M. (1997): Asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes catalysed by chiral (salen)Ti-IV complexes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* [9], Seite 1293-1295.
- [144] Porter, J. R.; Wirschun, W. G.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L. und Hoveyda, A. H. (2000): Ti-catalyzed regio- and enantioselective synthesis of unsaturated alpha-amino nitriles, amides, and acids. Catalyst identification through screening of parallel libraries, *J. Am. Chem. Soc.* 122 [11], Seite 2657-2658.
- [145] <http://www.mpi-muelheim.mpg.de/kofo/institut/arbeitsbereiche/list/mpi/index.html>.
- [146] Berkessel, Albrecht (2005): *Asymmetric organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, ISBN: 978-3-527-30517-9.
- [147] Frisch, K.; Landa, A.; Saaby, S. und Jorgensen, K. A. (2005): Organocatalytic diastereo- and enantioselective annulation reactions - Construction of optically active 1,2-dihydroisoquinoline and 1,2-dihydrophthalazine derivatives, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 44 [37], Seite 6058-6063.
- [148] Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D. und Lipton, M. (1996): Asymmetric catalysis of the Strecker amino acid synthesis by a cyclic dipeptide, *J. Am. Chem. Soc.* 118 [20], Seite 4910-4911.
- [149] Danda, H.; Nishikawa, H. und Otaka, K. (1991): Enantioselective Autoinduction in the Asymmetric Hydrocyanation of 3-Phenoxybenzaldehyde Catalyzed by Cyclo[(R)-Phenylalanyl-(R)-Histidyl], *J. Org. Chem.* 56 [24], Seite 6740-6741.
- [150] Danda, H. (1991): Essential Factors in Asymmetric Hydrocyanation Catalyzed by Cyclo(-(R)-Phe-(R)-His-), *Synlett* [4], Seite 263-264.
- [151] Oku, J. I. und Inoue, S. (1981): Asymmetric Cyanohydrin Synthesis Catalyzed by a Synthetic Cyclic Dipeptide, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* [5], Seite 229-230.
- [152] Tanaka, K.; Mori, A. und Inoue, S. (1990): The Cyclic Dipeptide Cyclo[(S)-Phenylalanyl-(S)-Histidyl] as a Catalyst for Asymmetric Addition of Hydrogen-Cyanide to Aldehydes, *J. Org. Chem.* 55 [1], Seite 181-185.
- [153] Taylor, M. S. und Jacobsen, E. N. (2006): Asymmetric catalysis by chiral hydrogen-bond donors, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 45 [10], Seite 1520-1543.

- [154] Itoh, T.; Yokoya, M.; Miyauchi, K.; Nagata, K. und Ohsawa, A. (2006): Total synthesis of ent-dihydrocorynantheol by using a proline-catalyzed asymmetric addition reaction, *Org. Lett.* 8 [8], Seite 1533-1535.
- [155] Itoh, T.; Nishimura, K.; Nagata, K. und Yokoya, M. (2006): Total synthesis of ent-sedridine using proline-catalyzed asymmetric addition as a key step, *Synlett* [14], Seite 2207-2210.
- [156] Itoh, T.; Yokoya, M.; Miyauchi, K.; Nagata, K. und Ohsawa, A. (2003): Proline-catalyzed asymmetric addition reaction of 9-tosyl-3,4-dihydro-beta-carboline with ketones, *Org. Lett.* 5 [23], Seite 4301-4304.
- [157] Corey, E. J. und Grogan, M. J. (1999): Enantioselective synthesis of alpha-amino nitriles from N-benzhydryl imines and HCN with a chiral bicyclic guanidine as catalyst, *Org. Lett.* 1 [1], Seite 157-160.
- [158] Lorschach, B. A.; Bagdanoff, J. T.; Miller, R. B. und Kurth, M. J. (1998): Isoxazolinoisoquinoline heterocycles via solid-phase Reissert and Suzuki reactions, *J. Org. Chem.* 63 [7], Seite 2244-2250.
- [159] Liu, Y. N.; Mills, A. D. und Kurth, M. J. (2006): Solid phase synthesis of 3-(5-arylpyridin-2-yl)-4-hydroxycoumarins, *Tetrahedron Lett.* 47 [12], Seite 1985-1988.
- [160] Schmidt, A.; Gutlein, J. P.; Preuss, A.; Albrecht, U.; Reinke, H. und Langer, P. (2005): Synthesis of 7,8-benzo-3-hydroxy-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-enes by cyclocondensation of 1,3-bis-silyl enol ethers with isoquinolines, *Synlett* [16], Seite 2489-2491.
- [161] Deetz, Martin J.; Forbes, Christopher C.; Jonas, Marco; Malerich, Jeremiah P.; Smith, Bradley D. und Wiest, Olaf (2002): Unusually Low Barrier to Carbamate C-N Rotation, *J. Org. Chem.* 67 [11], Seite 3949-3952.
- [162] Deetz, Martin J.; Jonas, Marco; Malerich, Jeremiah P. und Smith, Bradley D. (2002): Conformational switches: controlling the carbamate C-N rotamer equilibrium, *Supramolecular Chemistry* 14 [6], Seite 487-489.
- [163] Mong, Tony K. K.; Niu, Aizhen; Chow, Hak-Fun; Wu, Chi; Li, Liang und Chen, Rui (2001): b-Alanine-based dendritic b-peptides: dendrimers possessing unusually strong binding ability towards protic solvents and their self-assembly into nanoscale aggregates through hydrogen-bond interactions, *Chemistry* 7 [3], Seite 686-699.
- [164] Moraczewski, Alexei L.; Banaszynski, Laura A.; From, Aaron M.; White, Courtney E. und Smith, Bradley D. (1998): Using Hydrogen Bonding to Control Carbamate C-N Rotamer Equilibria, *J. Org. Chem.* 63 [21], Seite 7258-7262.
- [165] Morales-Rios, M. S. und Joseph-Nathan, P. (1987): NMR studies of indoles and their N-carbalkoxy derivatives, *Magn. Reson. Chem.* 25 [10], Seite 911-18.
- [166] Van der Werf, S. und Engberts, J. B. F. N. (1970): NMR study of intramolecular shielding in alkyl N-[(arylsulfonyl)methyl]-carbamates, -thiolcarbamates, -thionocarbamates, and -dithiocarbamates, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 89 [5], Seite 423-41.
- [167] Gibson, H. W.; Berg, M. A. G.; Dickson, J. C.; Lecavalier, P. R.; Wang, H. und Merola, J. S. (2007): Diastereomeric Reissert Compounds of Isoquinoline and 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline in Stereoselective Synthesis, *J. Org. Chem.* 72 [15], Seite 5759-5770.
- [168] Gibson, H. W.; Popp, F. D. und Catala, A. (1964): Reissert Compound Studies .7. Synthesis of Calycotomine, *J. Heterocycl. Chem.* 1 [5], Seite 251.
- [169] Walters, L. R.; Iyer, N. T. und McEwen, W. E. (1958): Condensation of Aldehydes and Ketones with Reissert Compounds, *J. Am. Chem. Soc.* 80 [5], Seite 1177-1181.
- [170] Boekelheide, V. und Godfrey, J. C. (1953): Syntheses of 7,8-Benzopyrrocoline Derivatives - a Novel Reaction of Reissert Compounds, *J. Am. Chem. Soc.* 75 [15], Seite 3679-3685.

- [171] Popp, F. D.; Katz, L. E.; Klinowski, C. und Wefer, J. M. (1968): Reissert Compound Studies .18. Analogs Derived from Chloroformates, *J. Org. Chem.* 33 [12], Seite 4447-4450.
- [172] Kant, J.; Popp, F. D. und Uff, B. C. (1985): Reissert Compound Studies .L. Nature of Reissert Analogs Derived from N,N-Dialkyl and N,N-Diaryl Carbamoyl Chlorides, *J. Heterocycl. Chem.* 22 [4], Seite 1065-1069.
- [173] Kubo, A.; Nakahara, S.; Inaba, K. und Kitahara, Y. (1986): Synthesis of Renierone, 7-Methoxy-1,6-Dimethyl-5,8-Dihydroisoquinoline-5,8-Dione and N-Formyl-1,2-Dihydrorenierone, Antimicrobial Metabolites from a Marine Sponge, *Reniera Sp*, *Chem. Pharm. Bull.* 34 [10], Seite 4056-4068.
- [174] Skiles, J. W. und Cava, M. P. (1978): Alternative Methods for Alkylation of Isoquinoline Reissert Compounds, *Heterocycles* 9 [5], Seite 653-658.
- [175] Lorschach, B. A.; Miller, R. B. und Kurth, M. J. (1996): Reissert-based "traceless" solid-phase synthesis: Isoquinoline, and isoxazoline-containing heterocycles, *J. Org. Chem.* 61 [25], Seite 8716-8717.
- [176] Kovacs, L. und Kerekes, P. (1985): Synthesis of Alkaloids Using Reissert Compounds .5. Synthesis of 1-(4'-Hydroxy-3'-Methoxybenzyl)-7--Hydroxy-6-Methoxyisoquinoline (Cristadine), *Acta Chim. Hung.* 120 [2], Seite 103-105.
- [177] Popp, F. D. und Wefer, J. M. (1967): Reissert Compound Studies .15. Preparation and Reaction of Reissert Anion at Room Temperature (1), *J. Heterocycl. Chem.* 4 [2], Seite 183-&.
- [178] Wefer, J. M. und Popp, F. D. (1967): Reissert Compound Studies .16. Reaction of 2-Benzoyl-1,2-Dihydroisoquininaldonitrile with Lactones, *J. Org. Chem.* 32 [6], Seite 1999-2000.
- [179] Boekelheide, V. und Ainsworth, C. (1950): Curariform Activity and Chemical Structure .7. Some 1-Skatalisoquinoline Derivatives and a Novel Method for Their Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.* 72 [5], Seite 2134-2137.
- [180] Boekelheide, V. und Ainsworth, C. (1950): Curariform Activity and Chemical Structure .6. Syntheses in the Beta-Carboline and Gamma-Carboline Series, *J. Am. Chem. Soc.* 72 [5], Seite 2132-2134.
- [181] Uff, B. C. und Budhram, R. S. (1977): Studies with Reissert Compounds .6. Change of Pathway Occasioned by Phase Transfer Catalysis - Suppression of N-Acyl Pseudo-Base Formation in Favor of a Reissert Reaction, *Heterocycles* 6 [11], Seite 1789-1792.
- [182] Uff, B. C.; Budhram, R. S.; Consterdine, M. F.; Hicks, J. K.; Slingsby, B. P. und Pemblington, J. A. (1977): Reissert Compound Chemistry .5. Formation of Pyrrolo[1,2-a]-Quinolines and Pyrrolo[2,1-a]Isoquinolines, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* [18], Seite 2018-2022.
- [183] (2006): Diese Arbeiten wurden zusammen mit Christian Fuchs durchgeführt: C.Fuchs Intramolekulare Cyclisierungen von Reissert-Verbindungen, Diplomarbeit, Humboldt-Universität zu Berlin.
- [184] Schaller, Steffen (2002): Stereoselektive Synthese chiraler Reissert-Verbindungen und deren Überführung in Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure, Institut für Chemie, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin.
- [185] Cobb, R. L. und McEwen, W. E. (1955): Mechanism of the Acid-Catalyzed Hydrolysis of Reissert Compounds, *J. Am. Chem. Soc.* 77 [19], Seite 5042-5048.
- [186] McEwen, W. E. und Cobb, R. L. (1955): The Chemistry of N-Acyldihydroquininaldonitriles and N-Acyldihydroisoquininaldonitriles (Reissert Compounds), *Chem. Rev.* 55 [3], Seite 511-549.
- [187] McEwen, W. E.; Kindall, J. V.; Hazlett, R. N. und Glazier, R. H. (1951): Further Observations on Reissert Compounds, *J. Am. Chem. Soc.* 73 [10], Seite 4591-4594.

- [188] Payne, G. B.; Williams, P. H. und Deming, P. H. (1961): Reactions of Hydrogen Peroxide .7. Alkali-Catalyzed Epoxidation and Oxidation Using a Nitrile as Co-Reactant, *J. Org. Chem.* 26 [3], Seite 659-663.
- [189] Caddick, S.; Judd, D. B.; Lewis, A. K. D.; Reich, M. T. und Williams, M. R. V. (2003): A generic approach for the catalytic reduction of nitriles, *Tetrahedron* 59 [29], Seite 5417-5423.
- [190] Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Finholt, A. E.; Gilbreath, J. R.; Hoekstra, H. R. und Hyde, E. K. (1953): New Developments in the Chemistry of Diborane and of the Borohydrides .9. Sodium Borohydride, Its Hydrolysis and Its Use as a Reducing Agent and in the Generation of Hydrogen, *J. Am. Chem. Soc.* 75 [1], Seite 215-219.
- [191] Trost, Barry M. (1991): *Comprehensive organic synthesis* 8, Pergamon Press, Oxford [u.a.].
- [192] Walker, E. R. H. (1976): Functional-Group Selectivity of Complex Hydride Reducing Agents, *Chem. Soc. Rev.* 5 [1], Seite 23-50.
- [193] Klenke, B. und Gilbert, I. H. (2001): Nitrile reduction in the presence of Boc-protected amino groups by catalytic hydrogenation over palladium-activated Raney-nickel, *J. Org. Chem.* 66 [7], Seite 2480-2483.
- [194] Jones, R. C. F.; Smallridge, M. J. und Chapleo, C. B. (1990): Tetrahydrofolate Coenzyme Models - Synthesis of Tetrahydroimidazoisoquinolines and Tetrahydroimidazoquinolines, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* [2], Seite 385-391.
- [195] DiMare, M. (1996): Ab initio computational examination of carbonyl reductions by borane: The importance of Lewis acid-base interactions, *J. Org. Chem.* 61 [24], Seite 8378-8385.
- [196] Sarko, C. R.; Collibee, S. E.; Knorr, A. L. und DiMare, M. (1996): BCl₃- and TiCl₄-mediated reductions of beta-hydroxy ketones, *J. Org. Chem.* 61 [3], Seite 868-873.
- [197] Schellhammer, C.W. (1973): *Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie VII/2a*, Müller, Eugen, *Methods of organic chemistry*, Thieme, Stuttgart, ISBN: 3-13-206004-6.
- [198] Dyke, S. F.; White, A. W. C. und Hartley, D. (1973): New Isoquinolines as Potential Bronchodilator Agents, *Tetrahedron* 29 [6], Seite 857-862.
- [199] Booth, B. L.; Jibodu, K. O. und Proenca, M. F. (1980): The Synthesis and Some Reactions of N-Methylnitrilium Trifluoromethanesulfonate Salts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* [23], Seite 1151-1153.
- [200] Bellucci, G.; Bianchini, R. und Chiappe, C. (1991): Bromination of Alkenes in Acetonitrile - a Rate and Product Study, *J. Org. Chem.* 56 [9], Seite 3067-3073.
- [201] Bellucci, G.; Bianchini, R.; Chiappe, C.; Brown, R. S. und Slebocka-Tilk, H. (1991): Different Reversibility of Bromonium Vs Beta-Bromocarbonium Ions Formed during the Electrophilic Bromination of Substituted Stilbenes - Evidence for Rate Determination during the Product-Forming Step, *J. Am. Chem. Soc.* 113 [21], Seite 8012-8016.
- [202] Sugiura, M.; Asai, K.; Hamada, Y.; Hatano, K.; Kurono, Y.; Suezawa, H. und Hirota, M. (1997): Stereochemical aspects during substitution reaction of c-4-bromo-r-1-cyano-c-3-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives with amines, *Chem. Pharm. Bull.* 45 [9], Seite 1414-1418.
- [203] Sugiura, M.; Asai, K.; Hamada, Y.; Hatano, K.; Kurono, Y.; Suezawa, H. und Hirota, M. (1997): Stereochemistry of c-4-bromo-r-1-cyano-t-3-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines from isoquinoline reissert compounds, *Chem. Pharm. Bull.* 45 [5], Seite 928-931.
- [204] Wohl, R. A. (1973): Stereochemistry and Mechanism of Ritter Reaction of Bromohydrins to Give 1-Amido-2-Bromoalkanes and Ring-Closure to Give 2-Oxazolines, *J. Org. Chem.* 38 [18], Seite 3099-3101.

- [205] Lazar, L.; Fulop, F.; Dombi, G.; Bernath, G.; Argay, G. und Kalman, A. (1990): Stereochemical Studies .145. Saturated Heterocycles .152. Preparation and Conformational-Analysis of Stereoisomeric 1,6,7,11B-Tetrahydro-2H[1,3]Oxazino[4,3-a]Isoquinolin-4-One Derivatives, *Tetrahedron* 46 [11], Seite 4039-4048.
- [206] Sohar, P.; Forro, E.; Lazar, L.; Bernath, G.; Sillanpaa, R. und Fulop, F. (2000): Synthesis and stereochemistry of stereoisomeric 1,2,3-oxathiazino[4,3-a]isoquinolines, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* [2], Seite 287-293.
- [207] Sohar, P.; Lazar, L.; Fulop, F.; Bernath, G. und Kobor, J. (1992): Synthesis and Conformational-Analysis of Stereoisomeric 1-Methyl-2H,4H-1,6,7,11B-Tetrahydro-1,3-Oxazino[4,3-a]Isoquinolines and 2-Methyl-2H,4H-1,6,7,11B-Tetrahydro-1,3-Oxazino[4,3-a]Isoquinolines, *Tetrahedron* 48 [23], Seite 4937-4948.
- [208] Sato, T.; Hirayama, F.; Saito, T. und Kaniwa, H. (1991): A New Alkaloid Antibiotic Tetrazomine Structure Determination, *J. Antibiot.* 44 [12], Seite 1367-1370.
- [209] Suzuki, K.; Sato, T.; Morioka, M.; Nagai, K.; Abe, K.; Yamaguchi, H.; Saito, T.; Ohmi, Y. und Susaki, K. (1991): Tetrazomine, a New Antibiotic Produced by an Actinomycete Strain - Taxonomy, Fermentation, Isolation and Characterization, *J. Antibiot.* 44 [5], Seite 479-485.
- [210] Flanagan, M. E. und Williams, R. M. (1995): Synthetic Studies on Quinocarcin - Total Synthesis of (+/-)-Quinocarcinamide Via Dipole Cycloaddition of an Azomethine Ylide Generated by Nbs Oxidation, *J. Org. Chem.* 60 [21], Seite 6791-6797.
- [211] Fujimoto, K.; Oka, T. und Morimoto, M. (1987): Antitumor-Activity of a Novel Antitumor Antibiotic, Quinocarmycin Citrate (Kw2152), *Cancer Res.* 47 [6], Seite 1516-1522.
- [212] Ullah, E. und Langer, P. (2005): Synthesis of pyran-2-ones by reaction of 1,1-bis(trimethylsilyloxy)ketene acetals with 3-silyloxyalk-2-en-1-ones, *Synthesis* [19], Seite 3189-3190.
- [213] Ullah, E.; Rotzoll, S.; Schmidt, A.; Michalik, D. und Langer, P. (2005): Synthesis of 7,8-benzo-9-aza-4-oxabicyclo[3.3.1]nonan-3-ones by sequential 'condensation-iodolactonization' reactions of 1,1-bis(trimethylsilyloxy)ketene acetals with isoquinolines, *Tetrahedron Lett.* 46 [52], Seite 8997-8999.
- [214] von Dobeneck, H.; Deubel, H. und Heichele, F. (1959): Nucleophile Substitution Des Pyridins, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 71 [9], Seite 310-310.
- [215] von Dobeneck, H. und Goltzsche, W. (1962): Reaktionen Von N-Acyl-Cyclimmonium-Salzen Mit Nucleophilen Verbindungen, *Chem. Ber. Rec.* 95 [6], Seite 1484-1491.
- [216] Sheinkman, A. K.; Zhrebchenko, V. I. und Tokarev, A. K. (1980): Stable Salts of N-Acyl Heteroaromatic Cations, *Zh. Org. Khim.* 16 [7], Seite 1536-1545.
- [217] Sheinkman, A. K.; Chmilenko, T. S. und Nezdiyminoga, T. N. (1984): Dual Reactivity of 1,2-Disubstituted Dihydro-N-Heteroaromatic Systems .5. An Extremely Easy Case of Internuclear Bond Heterolysis in 1-Methyl-2(Indolyl)-1,2-Dihydroquinoline and Its Analogs, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* [9], Seite 1214-1218.
- [218] Nezdiyminoga, T. N.; Chmilenko, T. S. und Sheinkman, A. K. (1984): Ionic Structure of 1-Methyl-2-(3-Indolyl)-1,2-Dihydroquinoline, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* [3], Seite 418-419.
- [219] Sheinkman, A. K.; Fedash, E. V.; Chmilenko, T. S. und Orlov, S. I. (1990): Hetarylation by Means of N-Methoxycarbonylbenzopyridinium and N,N,-Dialkyl(Aryl)Carbamoylbenzopyridinium Salts Insitu, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* [4], Seite 502-506.
- [220] Sheinkman, A. K.; Fedash, E. V.; Chmilenko, T. S.; Vovk, M. V.; Chernushov, A. I. und Terentev, P. B. (1991): Heterocumulenes in the Reaction of Heteroarylation, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* [8], Seite 1052-1054.

- [221] Sheinkman, A. K.; Fedash, E. V.; Vovk, M. V.; Chmilenko, T. S.; Vysotskii, Y. B.; Chernyshev, A. I. und Grigorev, A. A. (1991): Heterocumulenes Interaction with Certain C-Nucleophiles in the Presence of Azines, *Zh. Org. Khim.* 27 [6], Seite 1198-1205.
- [222] Sheinkman, A. K.; Samoilenko, G. V.; Klyuyev, N. A.; Skrypnik, Y. G. und Zolotaryov, V. I. (1977): Hetarylation by N-Arylsufonylpyridinium and Benzopyridinium Salts Insitu, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* [4], Seite 491-494.
- [223] Vasileva, N. V. und Skrypnik, Y. G. (1988): Effect of Temperature on the Rate of Indole Hetarylation by Isoquinoline in the Presence of Sulfochlorides, *Zh. Org. Khim.* 24 [4], Seite 881-884.
- [224] Skrypnik, Y. G.; Vasil'eva, N. V.; Lyashchuk, S. N.; Bezrodnyi, V. P. und Enya, V. I. (2000): Synthesis and structure of 2-N,N-dimethyl- and 2-N,N-diethylsulfamoyl-1-(3-indolyl)-1,2-dihydroisoquinolines, *Russian Journal of Organic Chemistry* 36 [4], Seite 577-580.
- [225] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sathaiah, K. und Vishnumurthy, P. (2005): First example of functionalization of activated quinolines by indoles using CeCl₃ center dot 7H(2)O, *Synlett* [18], Seite 2811-2813.
- [226] Wu, Yao Hua und Ryan, Richard P., Jr. (1974): Heterocyclic indolyimidoyl compounds, Application: DE (Bristol-Myers Co.). 63 pp, 73-2356707
2356707, AN 1974:449585
- [227] Ryan, R. P.; Hamby, R. A. und Wu, Y. H. (1975): Synthesis of Some 1-Imidoyl-2-(3-Indolyl)-1,2-Dihydroquinolines and 1-Imidoyl-2-(3-Indolyl)-1,2-Isoquinolines Via Reissert-Type Condensations, *J. Org. Chem.* 40 [6], Seite 724-728.
- [228] Ryan, R. P.; Hamby, R. A.; Combs, C. M. und Wu, Y. H. (1975): Rearrangements of 1,2-Dihydro-2-(3-Indolyl)-1-[2-(1-Pyrrolinyl)]Quinolines to 9-(3-Indolylvinyl)-1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-B]Quinazolines, *J. Org. Chem.* 40 [6], Seite 728-732.
- [229] Sheinkman, Ak; Stupniko, Tv; Klyuev, N. A.; Deikalo, A. A. und Maltseva, G. A. (1972): Reactions of Cyclammonium Cations .19. Direct Hetarylation of Furans by N-Acyl Salts of Six-Membered Nitrogen Heterocycles, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* [8], Seite 1099-1104.
- [230] Sheinkman, Ak und Deikalo, A. A. (1971): Reactions of Cyclammonium Cations .15. Hetarylation of Pyrroles by N-Acyl Compounds of Quinolinium, Isoquinolinium and Acridinium, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* [12], Seite 1654.
- [231] Sheinkman, Ak und Deikalo, A. A. (1970): Reaction of N-Acyloisoquinoline Salts with Pyrrols, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* [1], Seite 126.
- [232] Sheinkman, A.K.; Stupnikova, T.V. und Deikalo, A. A. (1973): Interaction of N-Acyl Pyridinium and Benzopyridinium Salts with Thiophene and Selenophene, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* [8], Seite 1147-1147.
- [233] Dondoni, A.; Dallocco, T.; Galliani, G.; Mastellari, A. und Medici, A. (1984): Addition of 2-Silylazoles to Heteroaryl Cations - Synthesis of Unsymmetrical Azadiaryls, *Tetrahedron Lett.* 25 [33], Seite 3637-3640.
- [234] Sidorenko, L. M.; Skrypnik, Y. G.; Kondratenko, G. P.; Geonya, N. I. und Sheinkman, A. K. (1979): Synthesis and Anti-Microbial Activity of Sulfonyl Derivatives of 1,2-Dihydroisoquinolines and Quinolines, *Khim.-Farm. Zh.* 13 [7], Seite 53-56.
- [235] Sheinkman, Ak; Tokarev, A. K. und Baranov, S. N. (1971): Reactions of Cycloammonium Cations .10. Interaction of Isoquinoline with Dialkylanilines, 1-Alkyl-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines and Their Analogs in Persence of Acylhalogenides, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* [1], Seite 82.
- [236] Sheinkman, Ak; Prilepsk, An; Ginzburg, A. O.; Tokarev, A. K. und Deikalo, A. A. (1971): Interaction of Quinoline and Isoquinoline with Nucleophylic Organic Compounds in Presence of Beta-Chlorovinylketones, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* [3], Seite 421.

- [237] Zincke, T. und Krollpfeiffer, F. (1915): Dinitro-naphthyl-isochinolinium-chloride and conversion products, *J. Liebigs Ann. Chem.* 408 [1/3], Seite 314-339.
- [238] Zincke, T. und Krollpfeiffer, F. (1915): Dinitro-naphthyl-peridinium-chloride and modification products, *J. Liebigs Ann. Chem.* 408 [1/3], Seite 285-314.
- [239] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sreenivas, M. und Sathaiah, K. (2005): Facile addition of alkynes to aza-aromatic systems: a new protocol for the preparation of 2-alkynyl-1,2-dihydroquinolines, *Tetrahedron Lett.* 46 [51], Seite 8905-8908.
- [240] Yamazaki, Y.; Fujita, K. und Yamaguchi, R. (2004): Iridium-catalyzed addition reactions of ethynylsilane to quinolines and isoquinolines activated by acyl chloride, *Chem. Lett.* 33 [10], Seite 1316-1317.
- [241] Yamaguchi, R.; Hata, E. und Utimoto, K. (1988): Regioselective and Chemoselective Addition of Alkynyltin Reagents to the 2-Position of 3-Acylpyridines Activated by Methyl Chloroformate - Selective Synthesis of 2,3-Disubstituted 1,2-Dihydropyridines, *Tetrahedron Lett.* 29 [15], Seite 1785-1788.
- [242] Comins, D. L.; Killpack, M. O.; Despagne, E. und Zeller, E. (2002): Synthesis and reactions of enantiopure 1-acyl-2-[triaryl(alkyl)silyl]-2,3-dihydro-4-pyridones, *Heterocycles* 58, Seite 505-519.
- [243] Markies, P. R.; Schat, G.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F. und Spek, A. L. (1992): Complexation of Diphenylzinc with Simple Ethers - Crystal-Structures of the Complexes Ph₂Zn-Bullet-Glyme and Ph₂Zn-Bullet-Diglyme, *J. Organomet. Chem.* 430 [1], Seite 1-13.
- [244] Abraham, M. H. und Rolfe, P. H. (1967): Organometallic Compounds .4. Constitution of Ethylzinc Halides, *J. Organomet. Chem.* 7 [1], Seite 35-&.
- [245] Moseley, P. T. und Shearer, H. M. M. (1966): Crystal Structure of Ethylzinc Iodide, *Chemical Communications* [23], Seite 876-&.
- [246] Moseley, P. T. und Shearer, H. M. M. (1973): Alkylzinc Compounds .1. Crystal-Structure of Ethylzinc Iodide, *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions* [1], Seite 64-67.
- [247] de Vries, J. G. (2006): A unifying mechanism for all high-temperature Heck reactions. The role of palladium colloids and anionic species, *Dalton Transactions* [3], Seite 421-429.
- [248] Phan, N. T. S.; Van Der Sluys, M. und Jones, C. W. (2006): On the nature of the active species in palladium catalyzed Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura couplings - Homogeneous or heterogeneous catalysis, a critical review, *Adv. Synth. Cat.* 348 [6], Seite 609-679.
- [249] Miyaura, N. und Suzuki, A. (1995): Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds, *Chem. Rev.* 95 [7], Seite 2457-2483.
- [250] Römpp, Hermann (1999): Pi - S
Römpp-Lexikon Chemie, Thieme, Stuttgart [u. a.], ISBN: 3-13-735010-7
3-13-107830-8.
- [251] Tagata, T. und Nishida, M. (2003): Palladium charcoal-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling to obtain arylpyridines and arylquinolines, *J. Org. Chem.* 68 [24], Seite 9412-9415.
- [252] Torii, A.; Tagata, T. und Nishida, M. (2003): Palladium charcoal-catalyzed cross-coupling: A convenient route to ethynylpyridines and arylpyridines, *Science and Technology in Catalysis* 2002 145, Seite 541-542.
- [253] Marck, G.; Villiger, A. und Buchecker, R. (1994): Aryl Couplings with Heterogeneous Palladium Catalysts, *Tetrahedron Lett.* 35 [20], Seite 3277-3280.
- [254] Heidenreich, R. G.; Kohler, K.; Krauter, J. G. E. und Pietsch, J. (2002): Pd/C as a highly active catalyst for Heck, Suzuki and Sonogashira reactions, *Synlett* [7], Seite 1118-1122.

- [255] Yin, L. X. und Liebscher, J. (2007): Carbon-carbon coupling reactions catalyzed by heterogeneous palladium catalysts, *Chem. Rev.* 107 [1], Seite 133-173.
- [256] Chemler, S. R.; Trauner, D. und Danishefsky, S. J. (2001): The B-alkyl Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction: Development, mechanistic study, and applications in natural product synthesis, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 40 [24], Seite 4544-4568.
- [257] Couty, S.; Barbazanges, M.; Meyer, C. und Cossy, J. (2005): Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling reactions involving beta,beta-dihaloenamides: Application to the synthesis of disubstituted ynamides, *Synlett* [6], Seite 905-910.
- [258] Couty, S.; Liegault, B.; Meyer, C. und Cossy, J. (2006): Synthesis of 3-(arylmethylene)isindolin-1-ones from ynamides by Heck-Suzuki-Miyaura domino reactions. Application to the synthesis of lennoxamine, *Tetrahedron* 62 [16], Seite 3882-3895.
- [259] Couty, S.; Meyer, C. und Cossy, J. (2006): A short synthesis of lennoxamine via ynamides, *Tetrahedron Lett.* 47 [5], Seite 767-769.
- [260] Hwang, Y. C.; Chu, M. und Fowler, F. W. (1985): A Synthesis of Alpha-Substituted Amines, *J. Org. Chem.* 50 [20], Seite 3885-3890.
- [261] Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Tsubata, K. und Makino, A. (1984): Electroorganic Chemistry .79. Efficient Synthesis of Pyrrolizidine and Indolizidine Alkaloids Utilizing Anodically Prepared Alpha-Methoxy Carbamates as Key Intermediates, *J. Org. Chem.* 49 [2], Seite 300-304.
- [262] Raucher, S.; Bray, B. L. und Lawrence, R. F. (1987): Synthesis of (+/-)-Catharanthine, (+)-Anhydrovinblastine, and (-)-Anhydrovincovaline, *J. Am. Chem. Soc.* 109 [2], Seite 442-446.
- [263] Comins, D. L.; Thakker, P. M.; Baevsky, M. F. und Badawi, M. M. (1997): Chiral auxiliary mediated Pictet-Spengler reactions - Asymmetric syntheses of (-)-laudanoline, (+)-glaucine and (-)-xylopinine., *Tetrahedron* 53 [48], Seite 16327-16340.
- [264] Wenkert, E. und Hudlicky, T. (1988): Synthesis of Eburnamonine and Dehydroaspidospermidine, *J. Org. Chem.* 53 [9], Seite 1953-1957.
- [265] Carroll, W. A.; Agrios, K. A.; Altenbach, R. J.; Buckner, S. A.; Chen, Y. Y.; Coghlan, M. J.; Daza, A. V.; Drizin, I.; Gopalakrishnan, M.; Henry, R. F.; Kort, M. E.; Kym, P. R.; Milicic, I.; Smith, J. C.; Tang, R.; Turner, S. C.; Whiteaker, K. L.; Zhang, H. und Sullivan, J. P. (2004): Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of tricyclic dihydropyridine-based K-ATP openers that potently inhibit bladder contractions in vitro, *J. Med. Chem.* 47 [12], Seite 3180-3192.
- [266] Rawal, V. H.; Jones, R. J. und Cava, M. P. (1987): Photocyclization Strategy for the Synthesis of Antitumor Agent Cc-1065 - Synthesis of Dideoxy Pde-I and Pde-II - Synthesis of Thiophene and Furan Analogs of Dideoxy Pde-I and Pde-II, *J. Org. Chem.* 52 [1], Seite 19-28.
- [267] Miranda, P. C. M. L. und Correia, C. R. D. (1999): Diastereofacial selectivity in ketene [2+2] cycloaddition to endocyclic enecarbamates bearing a chiral auxiliary. Synthesis of the (-)-Geissman-Waiss lactone, *Tetrahedron Lett.* 40 [44], Seite 7735-7738.
- [268] Lenz, G. R. (1988): Synthesis of 7-Oxygenated Aporphine Alkaloids from a 1-Benzylideneisoquinoline Enamide, *J. Org. Chem.* 53 [19], Seite 4447-4452.
- [269] Comins, D. L. und Hong, H. (1993): Asymmetric-Synthesis of (-)-Porantheridine, *J. Am. Chem. Soc.* 115 [19], Seite 8851-8852.
- [270] Greene, Theodora W. und Wuts, Peter G.M. (1999): Protective groups in organic synthesis, Wiley, New York [u.a.], ISBN: 0-471-16019-9.
- [271] Wenkert, E.; Hudlicky, T. und Showalter, H. D. H. (1978): Short Syntheses of Eburnamonine Via Beta-Oxycyclopropylcarbonyl and Related Intermediates, *J. Am. Chem. Soc.* 100 [15], Seite 4893-4894.

- [272] Wovkulich, P. M. und Uskokovic, M. R. (1985): Total Synthesis of Acosamine and Daunosamine Utilizing a Diastereoselective Intramolecular [3+2] Cyclo-Addition, *Tetrahedron* 41 [17], Seite 3455-3462.
- [273] Ihara, M.; Hirabayashi, A.; Taniguchi, N. und Fukumoto, K. (1992): Novel One-Step Transformation of Carbamates into Amides, *Heterocycles* 33 [2], Seite 851-858.
- [274] Olah, G. A. und Narang, S. C. (1982): Iodotrimethylsilane - a Versatile Synthetic Reagent, *Tetrahedron* 38 [15], Seite 2225-2277.
- [275] Brown, H. C. und Rao, B. C. S. (1958): A New Aldehyde Synthesis - the Reduction of Acid Chlorides by Lithium Tri-Tert-Butoxyaluminumhydride, *J. Am. Chem. Soc.* 80 [20], Seite 5377-5380.
- [276] Bazant, V.; Capka, M.; Cerny, M.; Chvalovs.V; Kochloef.K; Kraus, M. und Malek, J. (1968): Properties of Sodium-Bis-(2-Methoxyethoxy)Aluminiumhydride .I. Reduction of Some Organic Functional Groups, *Tetrahedron Lett.* 9 [29], Seite 3303-3306.
- [277] Cerny, M. und Malek, J. (1969): Properties of Sodium-Bis-(2-Methoxyethoxy)Aluminiumhydride .8. Reduction and Hydrogenolysis of Some Hydroxy-Substituted Aromatic Aldehydes Carboxylic Acids Esters and Carbinols, *Tetrahedron Lett.* 10 [22], Seite 1739-1742.
- [278] Olah, G. A.; Nojima, M. und Kerekes, I. (1973): Synthetic Methods and Reactions .4. Fluorination of Carboxylic-Acids with Cyanuric Fluoride, *Synthesis* [8], Seite 487-488.
- [279] Müller, R.; Goesmann, H. und Waldmann, H. (1999): N,N-phthaloylamino acids as chiral auxiliaries in asymmetric mannich-type reactions, *Angew. Chem., Int. Ed.* 38 [1-2], Seite 184-187.
- [280] Perrin, D. D. und Armarego, W. L. F. (1988): Purification of laboratory chemicals, 3rd ed. Auflage, Pergamon.

6. Anhang

Daten Röntgenkristallstrukturanalyse **136a**

Table 1. Crystal data and structure refinement for **136a**.

Empirical formula	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂
Formula weight	338.44
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21
Unit cell dimensions	a = 8.462 Å alpha = 90 deg. b = 19.757 Å beta = 102.02 deg. c = 11.404 Å gamma = 90 deg.
Volume	1864.7 Å ³
Z, Calculated density	4, 1.206 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.078 mm ⁻¹
F(000)	728
Crystal size	0.40 x 0.20 x 0.04 mm
Theta range for data collection	3.36 to 28.00 deg.
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 10, -24 ≤ k ≤ 26, 0 ≤ l ≤ 15
Reflections collected / unique	7976 / 7976 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 28.00	99.5 %
Max. and min. transmission	0.9969 and 0.9696
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7976 / 1 / 473
Goodness-of-fit on F ²	0.916
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0548, wR2 = 0.0904
R indices (all data)	R1 = 0.0863, wR2 = 0.0985
Absolute structure parameter	0.2(13)
Extinction coefficient	0.0054(7)
Largest diff. peak and hole	0.208 and -0.205 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates (x10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x10³) for **136a**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	-2994(4)	-604(2)	-599(2)	14(1)
C(2)	-3481(4)	-111(2)	1241(3)	16(1)
C(3)	-5179(4)	151(2)	760(3)	20(1)
C(4)	-6024(4)	302(2)	1796(3)	21(1)
C(5)	-7743(5)	546(2)	1336(3)	33(1)
C(6)	-5987(4)	-319(2)	2591(3)	21(1)
C(7)	-4274(4)	-581(2)	3032(2)	19(1)
C(8)	-3448(3)	-757(1)	1991(2)	14(1)
C(9)	-1747(4)	-1054(1)	2403(2)	17(1)
C(10)	-604(4)	-615(2)	3305(3)	27(1)
C(11)	-1846(4)	-1771(2)	2893(3)	24(1)
C(12)	-781(4)	-60(1)	-1332(2)	17(1)
C(13)	356(4)	-110(2)	-1969(3)	19(1)
C(14)	464(4)	-698(2)	-2715(2)	18(1)
C(15)	1810(4)	-832(2)	-3199(3)	22(1)
C(16)	1881(4)	-1409(2)	-3865(3)	21(1)
C(17)	623(4)	-1868(2)	-4042(3)	21(1)
C(18)	-729(4)	-1746(2)	-3563(2)	17(1)
C(19)	-815(4)	-1158(2)	-2918(2)	15(1)
C(20)	-2317(4)	-1003(2)	-2443(2)	16(1)
C(21)	-3575(4)	-677(2)	-3392(3)	20(1)
C(22)	-5326(4)	-2757(1)	-3252(2)	14(1)
C(23)	-4733(4)	-3154(2)	-5084(2)	17(1)
C(24)	-3289(4)	-3609(2)	-4707(3)	19(1)
C(25)	-2247(4)	-3621(2)	-5647(3)	22(1)
C(26)	-785(4)	-4084(2)	-5268(3)	28(1)
C(27)	-3295(4)	-3842(2)	-6842(2)	20(1)
C(28)	-4785(4)	-3401(2)	-7215(2)	20(1)
C(29)	-5825(4)	-3372(1)	-6256(2)	16(1)
C(30)	-7339(4)	-2926(2)	-6615(2)	19(1)
C(31)	-8512(4)	-3216(2)	-7700(3)	29(1)
C(32)	-6966(4)	-2182(2)	-6825(3)	25(1)
C(33)	-7502(4)	-3342(2)	-2555(2)	16(1)
C(34)	-8643(4)	-3325(1)	-1924(2)	18(1)
C(35)	-8808(4)	-2740(1)	-1173(2)	15(1)
C(36)	-10196(4)	-2619(2)	-729(2)	17(1)
C(37)	-10325(4)	-2040(2)	-69(2)	17(1)
C(38)	-9079(4)	-1575(2)	148(2)	17(1)
C(39)	-7703(4)	-1686(1)	-299(2)	16(1)
C(40)	-7567(4)	-2262(1)	-948(2)	14(1)
C(41)	-6034(4)	-2394(1)	-1403(2)	15(1)
C(42)	-4765(4)	-2711(2)	-463(2)	19(1)
N(1)	-1981(3)	-556(1)	-1395(2)	15(1)
N(2)	-4545(4)	-419(2)	-4102(2)	32(1)
N(3)	-6335(3)	-2835(1)	-2464(2)	13(1)
N(4)	-3774(3)	-2959(2)	240(2)	28(1)
O(1)	-2543(3)	-165(1)	301(2)	17(1)
O(2)	-4111(3)	-999(1)	-723(2)	19(1)
O(3)	-5726(3)	-3180(1)	-4174(2)	17(1)
O(4)	-4236(3)	-2353(1)	-3109(2)	20(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for **136a**.

C(1)-O(2)	1.210(3)	C(9)-C(11)-H(11A)	109.5
C(1)-O(1)	1.338(3)	C(9)-C(11)-H(11B)	109.5
C(1)-N(1)	1.374(3)	H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(2)-O(1)	1.464(3)	C(9)-C(11)-H(11C)	109.5
C(2)-C(3)	1.518(5)	H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
C(2)-C(8)	1.533(4)	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
C(2)-H(2)	0.97(3)	C(13)-C(12)-N(1)	121.4(3)
C(3)-C(4)	1.533(4)	C(13)-C(12)-H(12)	119.3
C(3)-H(3A)	0.9900	N(1)-C(12)-H(12)	119.3
C(3)-H(3B)	0.9900	C(12)-C(13)-C(14)	121.4(3)
C(4)-C(5)	1.519(5)	C(12)-C(13)-H(13)	119.3
C(4)-C(6)	1.522(4)	C(14)-C(13)-H(13)	119.3
C(4)-H(4)	0.98(3)	C(15)-C(14)-C(19)	118.8(3)
C(5)-H(5A)	0.9800	C(15)-C(14)-C(13)	122.7(3)
C(5)-H(5B)	0.9800	C(19)-C(14)-C(13)	118.4(3)
C(5)-H(5C)	0.9800	C(16)-C(15)-C(14)	120.6(3)
C(6)-C(7)	1.522(4)	C(16)-C(15)-H(15)	119.7
C(6)-H(6A)	0.9900	C(14)-C(15)-H(15)	119.7
C(6)-H(6B)	0.9900	C(15)-C(16)-C(17)	120.3(3)
C(7)-C(8)	1.537(3)	C(15)-C(16)-H(16)	119.9
C(7)-H(7A)	0.9900	C(17)-C(16)-H(16)	119.9
C(7)-H(7B)	0.9900	C(16)-C(17)-C(18)	120.0(3)
C(8)-C(9)	1.535(4)	C(16)-C(17)-H(17)	120.0
C(8)-H(8)	1.0000	C(18)-C(17)-H(17)	120.0
C(9)-C(10)	1.527(4)	C(19)-C(18)-C(17)	119.6(3)
C(9)-C(11)	1.531(4)	C(19)-C(18)-H(18)	120.2
C(9)-H(9)	1.0000	C(17)-C(18)-H(18)	120.2
C(10)-H(10A)	0.9800	C(18)-C(19)-C(14)	120.6(3)
C(10)-H(10B)	0.9800	C(18)-C(19)-C(20)	120.1(3)
C(10)-H(10C)	0.9800	C(14)-C(19)-C(20)	119.3(3)
C(11)-H(11A)	0.9800	N(1)-C(20)-C(21)	108.6(2)
C(11)-H(11B)	0.9800	N(1)-C(20)-C(19)	112.3(2)
C(11)-H(11C)	0.9800	C(21)-C(20)-C(19)	110.6(2)
C(12)-C(13)	1.325(4)	N(1)-C(20)-H(20)	108.4
C(12)-N(1)	1.402(4)	C(21)-C(20)-H(20)	108.4
C(12)-H(12)	0.9500	C(19)-C(20)-H(20)	108.4
C(13)-C(14)	1.454(4)	N(2)-C(21)-C(20)	178.7(3)
C(13)-H(13)	0.9500	O(4)-C(22)-O(3)	125.8(2)
C(14)-C(15)	1.390(4)	O(4)-C(22)-N(3)	123.4(2)
C(14)-C(19)	1.395(4)	O(3)-C(22)-N(3)	110.8(2)
C(15)-C(16)	1.378(4)	O(3)-C(23)-C(24)	109.1(2)
C(15)-H(15)	0.9500	O(3)-C(23)-C(29)	106.2(2)
C(16)-C(17)	1.381(5)	C(24)-C(23)-C(29)	113.0(2)
C(16)-H(16)	0.9500	O(3)-C(23)-H(23)	109.5
C(17)-C(18)	1.388(4)	C(24)-C(23)-H(23)	109.5
C(17)-H(17)	0.9500	C(29)-C(23)-H(23)	109.5
C(18)-C(19)	1.385(4)	C(23)-C(24)-C(25)	111.2(2)
C(18)-H(18)	0.9500	C(23)-C(24)-H(24A)	109.4

C(19)-C(20)	1.513(4)	C(25)-C(24)-H(24A)	109.4
C(20)-N(1)	1.466(3)	C(23)-C(24)-H(24B)	109.4
C(20)-C(21)	1.497(4)	C(25)-C(24)-H(24B)	109.4
C(20)-H(20)	1.0000	H(24A)-C(24)-H(24B)	108.0
C(21)-N(2)	1.145(4)	C(24)-C(25)-C(27)	108.6(3)
C(22)-O(4)	1.204(3)	C(24)-C(25)-C(26)	111.3(3)
C(22)-O(3)	1.332(3)	C(27)-C(25)-C(26)	111.4(3)
C(22)-N(3)	1.372(4)	C(24)-C(25)-H(25)	108.5
C(23)-O(3)	1.466(3)	C(27)-C(25)-H(25)	108.5
C(23)-C(24)	1.506(4)	C(26)-C(25)-H(25)	108.5
C(23)-C(29)	1.520(4)	C(25)-C(26)-H(26A)	109.5
C(23)-H(23)	1.0000	C(25)-C(26)-H(26B)	109.5
C(24)-C(25)	1.523(4)	H(26A)-C(26)-H(26B)	109.5
C(24)-H(24A)	0.9900	C(25)-C(26)-H(26C)	109.5
C(24)-H(24B)	0.9900	H(26A)-C(26)-H(26C)	109.5
C(25)-C(27)	1.527(4)	H(26B)-C(26)-H(26C)	109.5
C(25)-C(26)	1.528(5)	C(28)-C(27)-C(25)	112.3(2)
C(25)-H(25)	1.0000	C(28)-C(27)-H(27A)	109.1
C(26)-H(26A)	0.9800	C(25)-C(27)-H(27A)	109.1
C(26)-H(26B)	0.9800	C(28)-C(27)-H(27B)	109.1
C(26)-H(26C)	0.9800	C(25)-C(27)-H(27B)	109.1
C(27)-C(28)	1.519(4)	H(27A)-C(27)-H(27B)	107.9
C(27)-H(27A)	0.9900	C(27)-C(28)-C(29)	112.7(2)
C(27)-H(27B)	0.9900	C(27)-C(28)-H(28A)	109.1
C(28)-C(29)	1.540(4)	C(29)-C(28)-H(28A)	109.1
C(28)-H(28A)	0.9900	C(27)-C(28)-H(28B)	109.1
C(28)-H(28B)	0.9900	C(29)-C(28)-H(28B)	109.1
C(29)-C(30)	1.539(4)	H(28A)-C(28)-H(28B)	107.8
C(29)-H(29)	1.0000	C(23)-C(29)-C(30)	113.0(2)
C(30)-C(31)	1.528(4)	C(23)-C(29)-C(28)	107.6(2)
C(30)-C(32)	1.532(4)	C(30)-C(29)-C(28)	113.5(2)
C(30)-H(30)	1.0000	C(23)-C(29)-H(29)	107.5
C(31)-H(31A)	0.9800	C(30)-C(29)-H(29)	107.5
C(31)-H(31B)	0.9800	C(28)-C(29)-H(29)	107.5
C(31)-H(31C)	0.9800	C(31)-C(30)-C(32)	110.7(3)
C(32)-H(32A)	0.9800	C(31)-C(30)-C(29)	111.4(2)
C(32)-H(32B)	0.9800	C(32)-C(30)-C(29)	113.8(3)
C(32)-H(32C)	0.9800	C(31)-C(30)-H(30)	106.8
C(33)-C(34)	1.320(4)	C(32)-C(30)-H(30)	106.8
C(33)-N(3)	1.394(4)	C(29)-C(30)-H(30)	106.8
C(33)-H(33)	0.9500	C(30)-C(31)-H(31A)	109.5
C(34)-C(35)	1.462(4)	C(30)-C(31)-H(31B)	109.5
C(34)-H(34)	0.9500	H(31A)-C(31)-H(31B)	109.5
C(35)-C(36)	1.394(4)	C(30)-C(31)-H(31C)	109.5
C(35)-C(40)	1.395(4)	H(31A)-C(31)-H(31C)	109.5
C(36)-C(37)	1.385(4)	H(31B)-C(31)-H(31C)	109.5
C(36)-H(36)	0.9500	C(30)-C(32)-H(32A)	109.5
C(37)-C(38)	1.383(4)	C(30)-C(32)-H(32B)	109.5
C(37)-H(37)	0.9500	H(32A)-C(32)-H(32B)	109.5
C(38)-C(39)	1.382(4)	C(30)-C(32)-H(32C)	109.5
C(38)-H(38)	0.9500	H(32A)-C(32)-H(32C)	109.5

C(39)-C(40)	1.376(4)	H(32B)-C(32)-H(32C)	109.5
C(39)-H(39)	0.9500	C(34)-C(33)-N(3)	121.9(3)
C(40)-C(41)	1.517(4)	C(34)-C(33)-H(33)	119.1
C(41)-N(3)	1.469(3)	N(3)-C(33)-H(33)	119.1
C(41)-C(42)	1.489(4)	C(33)-C(34)-C(35)	120.6(3)
C(41)-H(41)	1.0000	C(33)-C(34)-H(34)	119.7
C(42)-N(4)	1.142(4)	C(35)-C(34)-H(34)	119.7
		C(36)-C(35)-C(40)	118.4(3)
O(2)-C(1)-O(1)	126.7(3)	C(36)-C(35)-C(34)	122.6(3)
O(2)-C(1)-N(1)	123.2(3)	C(40)-C(35)-C(34)	118.9(3)
O(1)-C(1)-N(1)	110.1(3)	C(37)-C(36)-C(35)	120.4(3)
O(1)-C(2)-C(3)	112.1(2)	C(37)-C(36)-H(36)	119.8
O(1)-C(2)-C(8)	113.5(2)	C(35)-C(36)-H(36)	119.8
C(3)-C(2)-C(8)	113.0(3)	C(38)-C(37)-C(36)	120.2(3)
O(1)-C(2)-H(2)	105.6(19)	C(38)-C(37)-H(37)	119.9
C(3)-C(2)-H(2)	104(2)	C(36)-C(37)-H(37)	119.9
C(8)-C(2)-H(2)	107.6(19)	C(39)-C(38)-C(37)	119.8(3)
C(2)-C(3)-C(4)	110.3(2)	C(39)-C(38)-H(38)	120.1
C(2)-C(3)-H(3A)	109.6	C(37)-C(38)-H(38)	120.1
C(4)-C(3)-H(3A)	109.6	C(40)-C(39)-C(38)	120.1(3)
C(2)-C(3)-H(3B)	109.6	C(40)-C(39)-H(39)	120.0
C(4)-C(3)-H(3B)	109.6	C(38)-C(39)-H(39)	120.0
H(3A)-C(3)-H(3B)	108.1	C(39)-C(40)-C(35)	121.0(3)
C(5)-C(4)-C(6)	111.2(3)	C(39)-C(40)-C(41)	120.0(3)
C(5)-C(4)-C(3)	111.3(3)	C(35)-C(40)-C(41)	119.0(2)
C(6)-C(4)-C(3)	110.3(2)	N(3)-C(41)-C(42)	108.6(2)
C(5)-C(4)-H(4)	109.0(19)	N(3)-C(41)-C(40)	111.7(2)
C(6)-C(4)-H(4)	110.2(18)	C(42)-C(41)-C(40)	111.4(2)
C(3)-C(4)-H(4)	104.7(18)	N(3)-C(41)-H(41)	108.3
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5	C(42)-C(41)-H(41)	108.3
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5	C(40)-C(41)-H(41)	108.3
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5	N(4)-C(42)-C(41)	178.5(3)
C(4)-C(5)-H(5C)	109.5	C(1)-N(1)-C(12)	124.0(2)
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5	C(1)-N(1)-C(20)	117.1(2)
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5	C(12)-N(1)-C(20)	118.5(2)
C(4)-C(6)-C(7)	111.7(3)	C(22)-N(3)-C(33)	124.1(2)
C(4)-C(6)-H(6A)	109.3	C(22)-N(3)-C(41)	116.6(2)
C(7)-C(6)-H(6A)	109.3	C(33)-N(3)-C(41)	119.1(2)
C(4)-C(6)-H(6B)	109.3	C(1)-O(1)-C(2)	119.8(2)
C(7)-C(6)-H(6B)	109.3	C(22)-O(3)-C(23)	116.6(2)
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.9	C(10)-C(9)-C(11)	110.8(3)
C(6)-C(7)-C(8)	112.2(2)	C(10)-C(9)-C(8)	114.3(2)
C(6)-C(7)-H(7A)	109.2	C(11)-C(9)-C(8)	110.2(2)
C(8)-C(7)-H(7A)	109.2	C(10)-C(9)-H(9)	107.1
C(6)-C(7)-H(7B)	109.2	C(11)-C(9)-H(9)	107.1
C(8)-C(7)-H(7B)	109.2	C(8)-C(9)-H(9)	107.1
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.9	C(9)-C(10)-H(10A)	109.5
C(2)-C(8)-C(9)	113.3(2)	C(9)-C(10)-H(10B)	109.5
C(2)-C(8)-C(7)	106.5(2)	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
C(9)-C(8)-C(7)	113.5(2)	C(9)-C(10)-H(10C)	109.5
C(2)-C(8)-H(8)	107.8	H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5

C(9)-C(8)-H(8)	107.8	H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
C(7)-C(8)-H(8)	107.8		

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **136a**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	16(2)	15(2)	11(1)	3(1)	2(1)	1(1)
C(2)	19(2)	15(2)	16(1)	-6(1)	6(1)	-2(1)
C(3)	25(2)	15(2)	19(2)	-1(1)	4(1)	4(1)
C(4)	14(2)	18(2)	29(2)	-9(1)	4(1)	-2(1)
C(5)	31(2)	29(2)	38(2)	-7(2)	4(2)	7(2)
C(6)	18(2)	24(2)	24(2)	-8(1)	9(1)	-3(1)
C(7)	20(2)	23(2)	16(1)	-3(1)	6(1)	1(1)
C(8)	15(2)	15(1)	13(1)	-4(1)	4(1)	-4(1)
C(9)	16(2)	19(2)	18(1)	-3(1)	5(1)	-1(1)
C(10)	19(2)	28(2)	31(2)	-3(1)	-1(1)	2(2)
C(11)	20(2)	27(2)	25(2)	1(1)	5(1)	2(1)
C(12)	23(2)	11(1)	16(1)	2(1)	3(1)	-2(1)
C(13)	20(2)	16(2)	23(2)	3(1)	7(1)	0(1)
C(14)	18(2)	21(2)	16(1)	5(1)	5(1)	1(1)
C(15)	18(2)	28(2)	21(2)	8(1)	5(1)	-1(1)
C(16)	20(2)	28(2)	19(2)	8(1)	10(1)	11(2)
C(17)	24(2)	21(2)	18(1)	4(1)	5(1)	6(1)
C(18)	15(2)	20(2)	15(1)	1(1)	3(1)	3(1)
C(19)	14(2)	20(2)	11(1)	6(1)	4(1)	4(1)
C(20)	14(2)	20(2)	14(1)	-3(1)	2(1)	-2(1)
C(21)	16(2)	29(2)	16(1)	-4(1)	8(1)	3(1)
C(22)	16(2)	13(1)	13(1)	1(1)	5(1)	4(1)
C(23)	23(2)	15(2)	15(1)	-1(1)	11(1)	-4(1)
C(24)	24(2)	20(2)	13(1)	-1(1)	1(1)	0(1)
C(25)	23(2)	23(2)	19(2)	0(1)	6(1)	2(1)
C(26)	24(2)	32(2)	27(2)	-2(1)	5(2)	9(2)
C(27)	24(2)	26(2)	13(1)	-2(1)	8(1)	8(1)
C(28)	26(2)	24(2)	11(1)	-1(1)	6(1)	2(1)
C(29)	22(2)	14(1)	13(1)	-4(1)	8(1)	-2(1)
C(30)	22(2)	21(2)	16(1)	-1(1)	6(1)	2(1)
C(31)	26(2)	33(2)	25(2)	-3(1)	0(1)	4(2)
C(32)	23(2)	20(2)	31(2)	1(1)	4(1)	4(1)
C(33)	19(2)	15(2)	14(1)	-6(1)	5(1)	-2(1)
C(34)	20(2)	12(2)	23(2)	-1(1)	6(1)	-6(1)
C(35)	18(2)	14(2)	13(1)	1(1)	5(1)	-3(1)
C(36)	17(2)	16(2)	17(1)	1(1)	4(1)	-3(1)
C(37)	16(2)	21(2)	16(1)	0(1)	6(1)	3(1)
C(38)	21(2)	17(2)	14(1)	-4(1)	5(1)	2(1)
C(39)	19(2)	15(2)	14(1)	1(1)	2(1)	-3(1)
C(40)	14(2)	17(2)	11(1)	6(1)	2(1)	4(1)
C(41)	19(2)	17(2)	11(1)	-3(1)	3(1)	-4(1)
C(42)	20(2)	25(2)	13(1)	-6(1)	8(1)	-6(1)
N(1)	17(1)	17(1)	14(1)	-1(1)	5(1)	-1(1)
N(2)	24(2)	52(2)	20(1)	-4(1)	4(1)	9(2)

N(3)	13(1)	17(1)	10(1)	-2(1)	2(1)	-1(1)
N(4)	20(2)	45(2)	18(1)	3(1)	3(1)	3(1)
O(1)	19(1)	19(1)	16(1)	-5(1)	8(1)	-6(1)
O(2)	19(1)	21(1)	19(1)	-4(1)	8(1)	-6(1)
O(3)	23(1)	19(1)	11(1)	-3(1)	7(1)	-4(1)
O(4)	20(1)	22(1)	22(1)	-7(1)	9(1)	-7(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **136a**

	x	y	z	U(eq)
H(2)	-2960(40)	246(16)	1770(30)	29(9)
H(3A)	-5805	-192	222	24
H(3B)	-5128	568	289	24
H(4)	-5390(40)	670(16)	2250(30)	24(9)
H(5A)	-7741	918	769	40
H(5B)	-8196	705	2011	40
H(5C)	-8401	173	931	40
H(6A)	-6657	-681	2134	26
H(6B)	-6460	-203	3289	26
H(7A)	-4305	-989	3529	23
H(7B)	-3629	-232	3543	23
H(8)	-4128	-1104	1482	26(9)
H(9)	-1267	-1093	1675	10(7)
H(10A)	-568	-158	2979	32
H(10B)	482	-813	3459	32
H(10C)	-992	-593	4056	32
H(11A)	-2280	-1751	3625	29
H(11B)	-764	-1972	3077	29
H(11C)	-2557	-2048	2291	29
H(12)	-782	319	-821	20
H(13)	1118	246	-1938	23
H(15)	2689	-522	-3070	26
H(16)	2799	-1491	-4202	26
H(17)	683	-2269	-4493	25
H(18)	-1590	-2063	-3678	20
H(20)	-2761	-1439	-2203	12(8)
H(23)	-4360	-2679	-5161	7(7)
H(24A)	-3661	-4074	-4585	23
H(24B)	-2635	-3448	-3935	23
H(25)	-1851	-3151	-5740	26
H(26A)	-166	-3942	-4483	33
H(26B)	-100	-4057	-5861	33
H(26C)	-1153	-4552	-5218	33
H(27A)	-2646	-3823	-7470	24
H(27B)	-3636	-4318	-6775	24
H(28A)	-5449	-3580	-7970	24
H(28B)	-4443	-2936	-7373	24
H(29)	-6198	-3843	-6143	8(7)
H(30)	-7906	-2936	-5929	10(7)
H(31A)	-8059	-3161	-8418	35
H(31B)	-9546	-2976	-7810	35

H(31C)	-8685	-3698	-7568	35
H(32A)	-6271	-1997	-6100	30
H(32B)	-7977	-1924	-7013	30
H(32C)	-6411	-2149	-7497	30
H(33)	-7474	-3710	-3087	19
H(34)	-9364	-3696	-1957	22
H(36)	-11060	-2935	-879	20
H(37)	-11273	-1963	235	21
H(38)	-9168	-1179	603	20
H(39)	-6850	-1364	-158	19
H(41)	-5615	-1951	-1633	21(9)

Table 6. Torsion angles [deg] for **136a**

O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-171.3(2)	C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	64.8(3)
C(8)-C(2)-C(3)-C(4)	58.9(3)	C(23)-C(29)-C(30)-C(32)	61.7(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-178.4(3)	C(28)-C(29)-C(30)-C(32)	-61.3(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(6)	-54.6(3)	N(3)-C(33)-C(34)-C(35)	5.2(5)
C(5)-C(4)-C(6)-C(7)	178.5(2)	C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	163.9(3)
C(3)-C(4)-C(6)-C(7)	54.6(3)	C(33)-C(34)-C(35)-C(40)	-12.3(4)
C(4)-C(6)-C(7)-C(8)	-57.7(3)	C(40)-C(35)-C(36)-C(37)	-0.7(4)
O(1)-C(2)-C(8)-C(9)	46.7(3)	C(34)-C(35)-C(36)-C(37)	-176.9(3)
C(3)-C(2)-C(8)-C(9)	175.8(2)	C(35)-C(36)-C(37)-C(38)	0.4(4)
O(1)-C(2)-C(8)-C(7)	172.1(2)	C(36)-C(37)-C(38)-C(39)	0.2(4)
C(3)-C(2)-C(8)-C(7)	-58.8(3)	C(37)-C(38)-C(39)-C(40)	-0.6(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(2)	57.4(3)	C(38)-C(39)-C(40)-C(35)	0.4(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-177.3(3)	C(38)-C(39)-C(40)-C(41)	-178.1(2)
C(2)-C(8)-C(9)-C(10)	67.2(3)	C(36)-C(35)-C(40)-C(39)	0.3(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-54.4(3)	C(34)-C(35)-C(40)-C(39)	176.6(3)
C(2)-C(8)-C(9)-C(11)	-167.3(2)	C(36)-C(35)-C(40)-C(41)	178.7(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(11)	71.1(3)	C(34)-C(35)-C(40)-C(41)	-4.9(4)
N(1)-C(12)-C(13)-C(14)	-3.3(5)	C(39)-C(40)-C(41)-N(3)	-155.0(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-166.7(3)	C(35)-C(40)-C(41)-N(3)	26.5(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(19)	11.1(4)	C(39)-C(40)-C(41)-C(42)	83.3(3)
C(19)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.2(4)	C(35)-C(40)-C(41)-C(42)	-95.2(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	177.6(3)	N(3)-C(41)-C(42)-N(4)	36(13)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-1.1(5)	C(40)-C(41)-C(42)-N(4)	160(13)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.8(5)	O(2)-C(1)-N(1)-C(12)	173.6(3)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.7(4)	O(1)-C(1)-N(1)-C(12)	-7.0(4)
C(17)-C(18)-C(19)-C(14)	-1.9(4)	O(2)-C(1)-N(1)-C(20)	0.9(4)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	177.1(3)	O(1)-C(1)-N(1)-C(20)	-179.7(2)
C(15)-C(14)-C(19)-C(18)	1.6(4)	C(13)-C(12)-N(1)-C(1)	166.9(3)
C(13)-C(14)-C(19)-C(18)	-176.2(3)	C(13)-C(12)-N(1)-C(20)	-20.5(4)
C(15)-C(14)-C(19)-C(20)	-177.3(3)	C(21)-C(20)-N(1)-C(1)	84.2(3)
C(13)-C(14)-C(19)-C(20)	4.8(4)	C(19)-C(20)-N(1)-C(1)	-153.2(3)
C(18)-C(19)-C(20)-N(1)	155.1(3)	C(21)-C(20)-N(1)-C(12)	-88.9(3)
C(14)-C(19)-C(20)-N(1)	-26.0(4)	C(19)-C(20)-N(1)-C(12)	33.7(3)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-83.5(3)	O(4)-C(22)-N(3)-C(33)	-173.7(3)
C(14)-C(19)-C(20)-C(21)	95.5(3)	O(3)-C(22)-N(3)-C(33)	6.6(4)
N(1)-C(20)-C(21)-N(2)	-15(17)	O(4)-C(22)-N(3)-C(41)	0.1(4)
C(19)-C(20)-C(21)-N(2)	-139(16)	O(3)-C(22)-N(3)-C(41)	-179.7(2)

O(3)-C(23)-C(24)-C(25)	177.9(2)	C(34)-C(33)-N(3)-C(22)	-166.9(3)
C(29)-C(23)-C(24)-C(25)	60.0(3)	C(34)-C(33)-N(3)-C(41)	19.5(4)
C(23)-C(24)-C(25)-C(27)	-56.7(3)	C(42)-C(41)-N(3)-C(22)	-84.8(3)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-179.8(3)	C(40)-C(41)-N(3)-C(22)	151.9(2)
C(24)-C(25)-C(27)-C(28)	55.2(3)	C(42)-C(41)-N(3)-C(33)	89.3(3)
C(26)-C(25)-C(27)-C(28)	178.2(3)	C(40)-C(41)-N(3)-C(33)	-34.0(3)
C(25)-C(27)-C(28)-C(29)	-55.9(3)	O(2)-C(1)-O(1)-C(2)	-2.5(4)
O(3)-C(23)-C(29)-C(30)	57.9(3)	N(1)-C(1)-O(1)-C(2)	178.1(2)
C(24)-C(23)-C(29)-C(30)	177.5(2)	C(3)-C(2)-O(1)-C(1)	-65.0(3)
O(3)-C(23)-C(29)-C(28)	-175.9(2)	C(8)-C(2)-O(1)-C(1)	64.6(3)
C(24)-C(23)-C(29)-C(28)	-56.3(3)	O(4)-C(22)-O(3)-C(23)	0.7(4)
C(27)-C(28)-C(29)-C(23)	54.0(3)	N(3)-C(22)-O(3)-C(23)	-179.5(2)
C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	179.8(3)	C(24)-C(23)-O(3)-C(22)	86.3(3)
C(23)-C(29)-C(30)-C(31)	-172.3(2)	C(29)-C(23)-O(3)-C(22)	-151.6(2)

Selbständigkeitserklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Berlin, den 26.01.2008

.....

Dipl.-Chem. Christoph Bender